VINCENT T. DE VITA

WSPÓŁPRACA
ELIZABETH DE VITA-RAEBURN

ŚMIERĆ RAKA

Mija pięćdziesiąt lat odkąd współczesna medycyna rozpoczęła walkę na jednym z najważniejszych frontów. Nestor światowej onkologii ujawnia, że zwycięstwo jest coraz bliżej. I zdradza, jak do niego doprowadzić.

KURHAUS

KURHAUS ZDROWIE

ŚMIERĆ RAKA

Mija pięćdziesiąt lat,
odkąd współczesna medycyna rozpoczęła walkę
na jednym z najważniejszych frontów.

Nestor światowej onkologii ujawnia, że zwycięstwo
jest coraz bliżej. I zdradza, jak do niego doprowadzić.

Vincent T. DeVita
współpraca Elizabeth DeVita-Raeburn

Przełożył Maksymilian Sielicki

KURHAUS PUBLISHING
Warszawa 2016

Zastrzeżenie Autorów: Nazwiska pewnych osób oraz dane umożliwiające ich identyfikację zostały zmienione.

Tytuł oryginału: *The Death of Cancer. After Fifty Years on the Front Lines of Medicine, a Pioneering Oncologist Reveals Why the War on Cancer is Winnable – and How We Can Get There*

Copyright © 2015 by Vincent T. DeVita Jr.,
M.D., Elizabeth DeVita-Raeburn
All rights reserved
*Published by Sarah Crichton Books, Farrar, Straus and Giroux,
18 West 18th Street, New York 10011*.

Wydanie polskie:
© 2016 Kurhaus Publishing Kurhaus Media sp. z o.o. sp.k.

Prawa do przekładu polskiego:
© 2016 Kurhaus Publishing Kurhaus Media sp. z o.o. sp.k.

Wszelkie prawa zastrzeżone.

Żaden z fragmentów książki nie może być przedrukowywany
bez zgody wydawcy.
Przekład: Maksymilian Sielicki
Redakcja: Katarzyna Kozłowska, Ryszard Kozłowski
Korekta: Bożenna i Janusz Sigismundowie
Projekt okładki: Igor Morski i Anna Ławrynowicz
Opracowanie typograficzne i łamanie: Marek Wójcik

ISBN: 978-83-65301-17-8

Kurhaus Publishing Kurhaus Media sp. z o.o. sp.k.
Dział handlowy:
kontakt@kurhauspublishing.com, tel. 531790555
ul. Chodakowska 53/57, 03-816 Warszawa

Wydanie elektroniczne. Zdigitalizowano w Polsce.
virtualo
konwersja.virtualo.pl

Spis treści

Dedykacja

Wprowadzenie

Rozdział 1. ZAWISTNY LOS

Rozdział 2. CHEMIOTERAPEUCI

Rozdział 3. MOMP

Rozdział 4. MOPP

Rozdział 5. WOJNA Z RAKIEM

Rozdział 6. DZIAŁANIA WOJENNE

Rozdział 7. WIELKIE SPRZĄTANIE W NARODOWYM INSTYTUCIE RAKA

Rozdział 8. SYNDROM FRANCES KELSEY

Rozdział 9. ŁAPANIE RAKA ZA ROGI

Rozdział 10. ŚMIERĆ RAKA

Rozdział 11. ZAWISTNY LOS. ODSŁONA DRUGA

POSŁOWIE

Moim dzieciom – Elizabeth i Tedowi oraz ich matce – Mary Kay, którzy byli dla mnie inspiracją, a także moim pacjentom, gdziekolwiek się znajdują. Wszyscy oni są bohaterami.

Wprowadzenie

W latach 40. XX wieku, kiedy byłem dzieckiem, na długo przed tym, jak zapragnąłem zostać onkologiem, ciotka Violet, moja matka chrzestna i zarazem częsty gość w naszym domu, przestała nas odwiedzać. Rodzice przestali o niej wspominać. Wydawało mi się, że nagle zniknęła. Jednak kilka miesięcy później ojciec zabrał mnie z naszego domu w Yonkers do jej mieszkania w Nowym Jorku. Wyjaśnił mi, że ciotka jest chora i chce mnie zobaczyć.

Gdy weszliśmy, usiadłem na podłodze w salonie i zacząłem bawić się zabawką, którą kiedyś od niej dostałem. Z gramofonu dobiegała piosenka *If I Didn't Care* zespołu The Ink Spots. Ciotka Violet była energiczną kobietą; to właśnie ją lubiłem najbardziej z całej rodziny. Łączyła nas szczególna więź. Taka właśnie była: gdy przychodziłem do niej w odwiedziny, zawsze nastawiała w odtwarzaczu moją ulubioną muzykę.

Usłyszałem, jak otwierają się drzwi od sypialni i spojrzałem przed siebie. Ciotka Violet, którą miałem w pamięci, była pełna życia, miała ciemnobrązowe oczy, kręcone kasztanowe włosy i świetną figurę. Spoglądająca na mnie teraz kobieta była cicha, wychudła i pełna smutku. Miała pożółkłą skórę, okrytą białym szenilowym szlafrokiem. Byłem wprawdzie sześciolatkiem, ale widziałem, że dzieje się z nią coś bardzo złego.

Zdawałem sobie też sprawę, że powinienem z nią porozmawiać, ale nie wiedziałem, co powiedzieć. Byłem zbyt przestraszony i zmieszany, aby na nią patrzeć, więc schyliłem głowę i zacząłem bawić się samochodzikiem, puszczając go między nóżki gramofonu. Bardzo wyraźnie czułem, że ciotka stoi i patrzy na mnie w milczeniu. W końcu ojciec zakomunikował mi, że pora wracać do domu. Wziąłem swoją zabawkę i wyszliśmy. Parę tygodni później dowiedziałem się od rodziców, że ciocia Violet zmarła. Miała zaledwie trzydzieści sześć lat.

Znacznie później dowiedziałem się, że cierpiała na raka szyjki macicy. Gdy została zdiagnozowana, jej choroba musiała być już w stadium zaawansowanym, bo lekarze najwyraźniej nie byli w stanie nic dla ciotki zrobić. Zresztą w tamtych czasach medycyna niewiele miała do zaoferowania w walce z tym typem nowotworu, nawet gdy był we wczesnej fazie rozwoju. Głównym sposobem leczenia były okaleczające operacje oraz naświetlania w zabójczych dla organizmu dawkach. Taka terapia pomagała jedynie tym, u których nowotwór został wykryty, zanim zdążył się rozsiać. Na raka z przerzutami nie było żadnych leków. Szansę na przeżycie miało mniej niż 30 proc. osób, które zachorowały.

Diagnoza była tak złowieszcza, że wielu ludzi, w tym moi rodzice, nie mogli się zdobyć na to, by wymówić ją na głos. Jeśli to czynili, to szeptem – „rak” – jakby było w tym coś wstydliwego. Albo jakby wynikało to z zabobonu, z pełnego lęku przeczucia, iż samo wypowiadanie tego słowa jest kuszeniem losu; wymachiwaniem czerwoną płachtą tuż przed rozjuszonym bykiem. Osoby takie jak moja ciotka uosabiały największe ludzkie obawy: jednego dnia możemy być zupełnie zdrowi, a następnego już nie żyć.

Dwadzieścia lat po śmierci mojej cioci, gdy byłem świeżo upieczonym lekarzem, w mojej karierze nastąpił niespodziewany zwrot. Kilka lat po ukończeniu szkoły medycznej Uniwersytetu Jerzego Waszyngtona trafiłem na staż na oddziale onkologii w Narodowym Instytucie Raka [*National Cancer Institute*, NCI]. Nie bardzo miałem na to ochotę. Chciałem być kardiologiem, ale właśnie toczyła się wojna w Wietnamie, a lekarze też byli powoływani do wojska. Praca w Narodowych Instytutach Zdrowia[1] [*National Institutes of Health*, NIH], w których skład wchodziło wiele placówek zajmujących się różnymi chorobami, była jednym z niewielu legalnych sposobów na uniknięcie kamaszy. Instytuty były częścią systemu ochrony zdrowia finansowanej przez rząd federalny [*Public Health Service*, PHS], które były uznawane za służby mundurowe. Praca w nich, w charakterze stażysty na oddziale klinicznym, była uznawana za służenie w siłach zbrojnych. Słabo wypadłem na rozmowie kwalifikacyjnej na stanowisko stażysty w Narodowym Instytucie Serca [*National Heart Institute*, NHI]. Niemniej zaproponowano mi posadę w Narodowym Instytucie Raka. Ta perspektywa mnie przygnębiała, ale do wyboru miałem walkę z nowotworami lub zszywanie ludzi na polu walki. Wybrałem raka.

W NCI zobaczyłem wielu ludzi, którzy wyglądali jak moja ciocia Violet pod koniec jej życia. Mizerni. Smutni. Żółci. Upłynęło już przecież sporo lat od jej śmierci, jednak ani sposoby leczenia, ani też odsetek przeżywalności nie zmieniły się znacznie. Słowo „rak” wciąż wymawiano szeptem. Jeden z moich pacjentów wyznał mi, że gdy wraz z żoną wychodził na wieczorny spacer, ich sąsiedzi po cichu schodzili im z drogi – jakby jego przypadłość była zaraźliwa. Na przyjęciach przyjaciele podawali mu drinki w papierowych kubeczkach, obawiając się, że choroba, albo może pech, może przenosić się na innych. I że niczym zarazki zostanie na szkle...

W dziedzinie badań nad rakiem panował marazm. Były ziemią niczyją, zasiedloną jedynie przez garstkę lekarzy i naukowców uznawanych przez kolegów po fachu za wariatów, nieudaczników, albo za jednych i drugich. Ja zresztą też tak o nich myślałem. Pogląd ten podzielała większość osób zajmujących się medycyną. W czasach, gdy odbywałem staż w szpitalu należącym do Uniwersytetu Jerzego Waszyngtona, tylko jeden lekarz starał się robić dla pacjentów nowotworowych coś więcej niż oferowały im ówczesne schematy leczenia. Był to Louis K. Alpert, endokrynolog z charakterystycznym haczykowatym nosem, który podawał im iperyt azotowy – pierwszy lek antynowotworowy, jaki odkryto – w nadziei, że ów związek chemiczny zabije raka, zanim uśmierci chorego. Nikt nie wierzył w powodzenie jego terapii. Większość wyśmiewała go za jego plecami. Nazywaliśmy go Ludwikiem Trucicielem.

Niewielu było takich doktorów – chcących za wszelką cenę przedłużyć życie cierpiącym na raka. Pacjenci byli najczęściej odsyłani do domów opieki, by doczekali tam ostatnich dni, względnie wypisywano ich do domów z zaleceniem, by uporządkowali swoje sprawy. Myśl o tym, że pacjent może chcieć spróbować czegoś więcej, nie przychodziła do głowy większości lekarzy. Powszechnie uważano, że jakiekolwiek próby pokonania raka skazane są na porażkę. Jeszcze w latach 60. XX wieku wielce szanowany dziekan wydziału medycyny na [nowojorskim] Uniwersytecie Columbia zabronił stażystom uczestniczenia w obchodach na oddziałach onkologii, ażeby nie stracili oni poczucia sensu rozwijania kariery medycznej. Ów dziekan nazwał świętej pamięci Alfreda Gellhorna, ordynatora oddziału onkologicznego, który słynął z podejmowania

wysiłków na rzecz przedłużania życia swoich pacjentów, „członkiem zwariowanej bandy”.

Niewątpliwie ten stan rzeczy utrzymywałby się do dziś, gdyby nie praca, jaką wykonano w Narodowym Instytucie Raka. Jej pionierami byli śmiałkowie z oddziału, na którym odbywałem staż w 1963 roku. Ich wysiłki badawcze (ja też uczestniczyłem w tym procesie) doprowadziły do tego, że z coraz lepszym skutkiem zaczęto stosować pewną kombinację leków – kombinacyjną chemioterapię – w leczeniu białaczki dziecięcej. Opierając się na ich dorobku, opracowałem metodę leczenia chłoniaka Hodgkina[2] – chemioterapię kombinacyjną, która umożliwiła wyleczenie 80 proc. pacjentów z zaawansowanym stadium tej choroby.

Po raz pierwszy udało się dokonać czegoś podobnego w dziedzinie leczenia nowotworów. Nie uszło to uwadze pewnej błyskotliwej i zamożnej damy, a zarazem wpływowej działaczki społecznej, Mary Lasker, której mąż zmarł na raka. Dzięki wyjątkowemu połączeniu politycznego sprytu, wiedzy medycznej oraz działań ofiarnych lobbystów, Mary w krótkim czasie zdołała przekonać prezydenta [Stanów Zjednoczonych], Kongres i społeczeństwo, że znajdujemy się na progu przełomu i że nadszedł czas, aby zainwestować potężne pieniądze w walkę z nowotworami.

23 grudnia 1971 roku prezydent Richard M. Nixon, szeroko się uśmiechając, podpisał ustawę [National Cancer Act], która zapoczątkowała wojnę z rakiem. Wysiłek, jaki podjęło amerykańskie państwo, nie miał precedensu. Ustawodawcy przeznaczyli 100 milionów dolarów na badania. Nadzór nad nimi miał pełnić dyrektor Narodowego Instytutu Raka mianowany przez prezydenta.

Od tamtego dnia minęło ponad 40 lat. Na wojnę z rakiem wydaliśmy już ponad 100 miliardów dolarów. Co udało się osiągnąć? Jak mierzyć zwrot z tak ogromnej inwestycji? Z pewnością wielu ludzi powie, że zyskaliśmy mało, a może nawet nic. Że wojna z rakiem zakończyła się dla ludzi klęską, że wciąż umieramy na nowotwory, i że nie da się rozwiązać problemu poprzez wydatkowanie na ten cel coraz większych sum.

Twierdzę, że ci, którzy tak mówią, są w błędzie.

W wojnę z rakiem byłem zaangażowany na wielu polach: jako badacz i klinicysta w Narodowym Instytucie Raka, jako najdłuższy stażem dyrektor tej placówki[3], jako naczelny lekarz w Memorial Sloan Kettering Cancer Center[4], jako dyrektor Centrum Raka przy Uniwersytecie Yale, jako

prezydent Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego [American Cancer Society, ACS], a ostatnio także jako pacjent. My tę wojnę wygrywamy.

Ludzie wciąż zapadają i umierają na raka. Jednakże, dzięki podejmowanym dotąd wspólnym wysiłkom, raka przeżywa znacznie więcej osób niż w okresie, kiedy zaczęliśmy wytaczać przed niego działa. Już w 1990 roku, w rezultacie inwestycji dokonanych na mocy National Cancer Act, ogólna zapadalność na wszystkie rodzaje nowotworu zaczęła w Stanach Zjednoczonych spadać. Tak stało się też ze średnim współczynnikiem umieralności. Od 1990 roku, kiedy to wskaźniki te osiągnęły najwyższe poziomy, nie przestają pikować. W 2005 roku w Stanach Zjednoczonych zmniejszyła się bezwzględna liczba zmarłych na raka, choć ogólna liczba ludności stale rośnie, a społeczeństwo starzeje się (ryzyko zachorowania na nowotwór wzrasta wraz z wiekiem).

Białaczka dziecięca jest już dziś niemal całkowicie uleczalna. Chłoniaka Hodgkina i parę innych nowotworów układu limfatycznego także da się pokonać. Jeśli nawet jakiegoś rodzaju raka nie potrafimy skutecznie wyleczyć, możemy powstrzymać jego rozwój, zwłaszcza gdy choroba zostanie wcześnie zdiagnozowana. Możemy też wydłużyć życie pacjenta, którego rak został wykryty już w zaawansowanym stadium. Umieralność na raka jelita grubego spadła w ciągu ostatnich dwudziestu lat o 40 procent. Umieralność na raka piersi – o około 25 procent. Wielki postęp dokonał się w dziedzinie leczenia chorób, które od zawsze uznawane były za wyjątkowo trudne do wyleczenia: rak jajnika, prostaty, drobno- oraz niedrobnokomórkowy rak płuc czy zaawansowany czerniak.

Także doświadczanie choroby nowotworowej jest dzisiaj zupełnie inne niż przed laty. Brutalne, okaleczające operacje chirurgiczne zostały wyparte przez mniej inwazyjne sposoby leczenia, takie jak celowane naświetlania czy nowe terapie lekowe.

Gdy zostałem lekarzem, komórka nowotworowa miała status czarnej skrzynki. Nie potrafiliśmy dostać się do jej wnętrza. Obecnie, dzięki miliardom dolarów zainwestowanym w wojnę z rakiem, dużo lepiej rozumiemy, skąd biorą się nowotwory oraz jak zachowują się na poziomie genetycznym i molekularnym. Postęp ten umożliwił wynalezienie nowych terapii, w tym terapii biologicznych oraz związków chemicznych precyzyjnie nakierowanych na komórki rakowe w ciele pacjenta.

Immunoterapia, terapia polegająca na wykorzystaniu układu odpornościowego pacjenta do walki z rakiem, stała się powszechnie stosowanym sposobem leczenia. Niemal każdego tygodnia w medycynie dokonuje się postęp. Naukowe pisma medyczne pełne są pomysłów na nowe kuracje.

Sądzę, że dożyjemy chwili, w której rak przestanie być chorobą zagrażającą życiu większości ludzi. Zgromadzona przez nas wiedza osiągnęła już masę krytyczną. To pozwoli nam dokończyć dzieła. Jednak na drodze stoją nam jeszcze pewne przeszkody i bynajmniej nie są związane z ograniczeniami naszej wiedzy. Przeciwnie – wynikają one z faktu, że osiągnięć naukowych nie stosuje się w praktyce; z niechęci do porzucania zastarzałych przekonań. Barierę stanowią także biurokratyczne rozgrywki między lekarzami i całym środowiskiem medycznym a amerykańską Agencją ds. Żywności i Leków[5] [*Food and Drug Administration*, FDA], która nie nadąża za innowacjami w dziedzinie leczenia chorób nowotworowych.

Mają tego świadomość lekarze i naukowcy, ale niewielu z nich decyduje się mówić o tym otwarcie. Obawiają się, że zaszkodzi to ich współpracownikom, utrudni im proces pozyskiwania grantów oraz rozdrażni potężną instytucję, jaką jest FDA. Wiele osób, z którymi miałem okazję zetknąć się w pracy zawodowej, nie jest zadowolonych, że głośno o tym mówię.

Niedawno jadłem obiad z Jimem Hollandem – jednym z pionierów chemioterapii, człowiekiem, który zaciągnął pierwszych pacjentów chorych na białaczkę do NCI – w małej włoskiej restauracji nieopodal szpitala, w którym pracuje, czyli Mount Sinai Ruttenberg Treatment Center na Manhattanie. Jim ma obecnie 90 lat, ale wciąż jest niezwykle żywiołowy. Jego poczucie humoru i zamiłowanie do pstrokatych krawatów nie osłabło od czasów, gdy zaczynaliśmy swoją pracę.

Podzieliłem się z nim moim pomysłem napisania książki i oczekiwałem od niego zachęty wygłoszonej w charakterystycznym dla niego tonie. On jednak spojrzał na mnie poważnie. – Vince, nie rób tego – powiedział. – Społeczeństwo nie musi o wszystkim wiedzieć.

Bardzo lubię Jima, ale nie zgadzam się z nim. Postanowiłem napisać niniejszą książkę, ponieważ uważam, że podatnicy, który sfinansowali wojnę z rakiem, powinni być poinformowani, jak ich pieniądze zostały

wydane, a ludziom cierpiącym na nowotwory i ich rodzinom należy się wiedza o tym, jakie mają możliwości – i jak mogliby z nich skorzystać. Chcę podnieść kurtynę, która rozdziela społeczeństwo od tych, którzy prowadzą badania naukowe nad tą chorobą i od tych, którzy ją leczą.

To, co widać za kulisami, nie zawsze bywa przyjemne dla oka. Natura ludzka oddziałuje także na świat nauki. Jak słusznie powiedział James Watson w przedmowie do swojej autobiograficznej książki, w której opowiadał o odkryciu struktury DNA: „Rozwój nauki rzadko dokonuje się w toku logicznie następujących po sobie odkryć, jak to zazwyczaj wyobrażają sobie postronni obserwatorzy. W nauce bowiem każdy krok naprzód (lub wstecz) jest najczęściej wynikiem działań konkretnych ludzi, których osobowości oraz uwarunkowania kulturowe odgrywają doniosłą rolę w procesie poznania”[6].

To prawda. Tak właśnie jest i zawsze będzie. Książka Watsona ilustruje to na przykładzie badań nad strukturą DNA. Ja w mojej książce ukażę to zjawisko na tle wojny człowieka z rakiem.

Watson słusznie dodaje, że każdy z bohaterów wzmiankowanych w jego opowieści mógłby przedstawić ją inaczej – choćby z powodu niedoskonałości ludzkiej pamięci, czy też ze względu na różnice w postrzeganiu rzeczywistości. *Śmierć raka* nie jest wszechstronnym opracowaniem na temat nowotworów czy też encyklopedią poświęconą onkologii i jej dotychczasowym osiągnięciom. Jest to moje osobiste spojrzenie na wojnę z rakiem. Prawda wyrażona w tej książce to moja prawda. Inni mogliby opowiedzieć tę historię inaczej.

Mój przekaz jest prosty: nie wierzcie cynikom, prasie i wątpiącym. Wygrywamy wojnę z rakiem. W książce pt. *Śmierć raka* stawiam tezę – do licha ze sceptykami! – że dysponujemy już narzędziami, które pozwolą nam wytrzebić nowotwory i dożyć dnia, w którym „rak” przestanie być najstraszniejszym ze wszystkich słów. Opowiem wam, jak do tego dojdziemy.

[1] Narodowe Instytuty Zdrowia to należąca do Departamentu Zdrowia i Pomocy Humanitarnej Stanów Zjednoczonych instytucja zajmująca się badaniami biomedycznymi. Składa się ona z 27 wydziałów, z których jeden to właśnie Narodowy Instytut Raka. Instytuty powołano pod koniec XIX w. Większość z nich ma siedzibę w miejscowości Bethesda w stanie Maryland – przyp. Kurhaus.

[2] Chłoniak Hodgkina to ziarnica złośliwa, rodzaj nowotworu układu limfatycznego, który jeszcze kilkanaście lat temu uznawany był za nieuleczalny. Choroba rozwija się agresywnie i szybko dochodzi do przerzutów – przyp. Kurhaus.

[3] Vincent T. DeVita był dyrektorem NCI w latach 1980-1988 – przyp. Kurhaus.

[4] Znane na całym świecie nowojorskie centrum onkologii – przyp. Kurhaus.

[5] Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków to instytucja rządowa, będąca – podobnie jak NIH – częścią Departamentu Zdrowia. Powstała na początku XX w. i działa na mocy Ustawy o Żywności, Lekach i Kosmetykach (Food, Drug and Cosmetic Act) z 1938 roku. Agencja słynie z rygorystycznych przepisów dotyczących wprowadzania do obrotu leków. W 1962 roku poprawką do wzmiankowanej ustawy wprowadzono obowiązek testowania nowych leków pod kątem ich skuteczności i bezpieczeństwa, obowiązek raportowania działań ubocznych i informowania o nich w ulotkach o lekach a także bezwzględny wymóg rejestracji leków w Agencji ds. Żywności i Leków przed wprowadzaniem ich na rynek – przyp. Kurhaus.

[6] James D. Watson, *Podwójna helisa. Historia odkrycia struktury DNA*, przeł. Włodzimierz Zagórski, Prószyński i S-ka, Warszawa 1996, s. 9.

Rozdział 1
ZAWISTNY LOS

W trzecim akcie Hamleta książę, kontemplując swoją śmierć, wspomina o „pociskach zawistnego losu”[1]. Jest to literackie określenie dotkliwego pecha – niefartu w szekspirowskich proporcjach. Tego rodzaju fatalnego przypadku, który sprawia, że człowiek czuje się rozłożony na łopatki, a wszystko obraca się przeciwko niemu.

Wybrałem fragment wypowiedzi Hamleta jako tytuł tego rozdziału, ponieważ uderzyło mnie, że zachorowanie na raka oznacza *rzeczywiście* ogromnego pecha. To, że ma się w sobie komórki zdolne do uruchomienia nieczynnej maszynerii, mogące napędzić błyskawiczny wzrost płodowy, i które nie mogą zahamować tego wzrostu, to nieszczęście szekspirowskich rozmiarów. Każdy bowiem, u kogo wykryto proces nowotworowy (albo kto kocha osobę, która usłyszała taką diagnozę) wie, że wpływ tej choroby na ciało, życie osobiste i rodzinne jest przeogromny.

A jednak to dotkliwe nieszczęście każdego roku przydarza się w Stanach Zjednoczonych ponad milionowi osób. Dziś jeszcze większej liczbie osób niż kiedyś, ponieważ jako populacja rośniemy i żyjemy coraz dłużej. Jednego dnia możecie być zdrowi, ale już następnego możecie – podobnie jak Hamlet – poczuć się przygwożdżeni i zacząć kontemplować ulotność życia. A życie wokół będzie toczyć się dalej. Pisarka i krytyk literacka Susan Sontag, która cierpiała na białaczkę[2], powiedziała kiedyś: „Choroba to noc życia i swoiste ponure obywatelstwo. Każdy, kto żyje, posiada podwójne obywatelstwo, jedno w królestwie zdrowych, a drugie w królestwie chorych. Choć wszyscy wolimy używać tylko jednego paszportu, prędzej czy później każdy z nas będzie musiał, przynajmniej przez chwilę, uznać się również za obywatela tego drugiego państwa” (przekł. tłum).

Nikt nie rusza w tę podróż z ochotą. To zawistny los nas w nią pcha. W niniejszej książce chcę opowiedzieć o tym, jak okoliczności tej podróży zmieniły się na przestrzeni lat – jak daleko już zaszliśmy i ile jeszcze musimy przejść.

Dla zobrazowania tego posłużę się historią pewnego pacjenta. Wiosną 1996 roku stałem na ganku mojego domu i grillowałem płat ryby, gdy usłyszałem odgłos przesuwających się drzwi ogrodowych. Uniosłem głowę i zobaczyłem zmierzającą w moim kierunku z telefonem przyciśniętym do piersi żonę, Mary Kay. Miała minę, którą przez lata zdążyłem dobrze poznać: oznaczała ona, że ktoś zapadł na raka.

Takie telefony nie są w moim życiu rzadkością. W życiu zawodowym zyskałem pewien rozgłos, a do tego jeszcze reputację lekarza, który daje swym pacjentom każdą możliwą szansę na wyzdrowienie. Ludzie sami więc mnie znajdują i zgłaszają się do mnie.

Mary Kay wyszeptała imię dzwoniącej osoby: Lee, przyjaciel rodziny od 25 lat. Mary Kay i żona Lee, Barbara, poznały się na zajęciach ze sztuki w Waszyngtonie i zostały bliskimi przyjaciółkami; przyjaźń trwała nawet po tym, jak przenieśliśmy się do Connecticut. Z biegiem czasu również Lee i ja zżyliśmy się ze sobą. Zainteresował mnie filatelistyką (prawdopodobnie najmniej ekscentryczną z jego rozrywek), a ja wciągnąłem go do świata opery, która od lat stanowi pasję pochłaniającą większość mojego wolnego czasu.

Lee wyglądał jak Harry Potter w średnim wieku: włosy proste jak szpilki, przenikliwe niebieskie oczy i okrągłe, druciane okulary. Był człowiekiem spontanicznym i pogodnym; takim, który stara się nie dostrzegać negatywnych aspektów rzeczywistości. Gdy ktoś dzielił się z nim swym problemem, zwykł przechadzać się w tę i z powrotem po pokoju albo siadać ze skrzyżowanymi nogami, z jedną stopą zwisającą w powietrzu, i główkować nad rozwiązaniem. Lee lubił pokonywać trudności, a jako ekonomista Banku Światowego szukał sposobów na zaadresowanie licznych bolączek części Ameryki Łacińskiej oraz Bliskiego Wschodu.

Wziąłem telefon, a łopatkę do grilla wręczyłem Mary Kay. – Vince – powiedział Lee – przepraszam, że przeszkadzam. Nie byłem szczególnie zaskoczony. Rozmawiałem z nim parę dni wcześniej, po tym, jak z przerażeniem zaobserwował krew w swoim moczu. Podobnie jak większość

ludzi, od razu zaczął obawiać się najgorszego. – Prawdopodobnie to nic poważnego – powiedziałem – jednak powinieneś pójść do lekarza.

Lekarz zapewnił go, że w wieku 60 lat jest raczej za młody na raka. Poinformował go, że cała gama innych czynników mogła spowodować, iż w moczu pojawiła się krew. Gdy przebadał Lee, nie wykrył na gruczole krokowym żadnych guzów, które mogłyby być objawem choroby. Krwawienie mogło być konsekwencją zapalenia gruczołu krokowego. Lekarz przepisał więc antybiotyk i na wszelki wypadek skierował Lee na test PSA.

PSA, czyli antygen gruczołu krokowego, jest wytwarzany przez komórki prostaty. Komórki rakowe produkują go w większych ilościach niż komórki zdrowe, a zatem ponadprzeciętnie wysoki wynik testu może wskazywać na chorobę nowotworową. Jednakże, jak wiemy, test PSA jest niedoskonały. Może wywołać więcej pytań, niż dać odpowiedzi, a nadto wzbudzić niepotrzebny niepokój. Lekarze nie stosują go więc rutynowo. Wielu mężczyzn, a wśród nich także i ja, woli go nie przechodzić. Jednak ze względu na obecność krwi w moczu lekarz skierował mojego przyjaciela na to badanie.

Lee dzwonił, aby powiedzieć, że właśnie otrzymał wynik testu PSA. Drżącym głosem przekazał mi, że wynik jest wysoki. Ja także się przejąłem. Nie wróżyło to niczego dobrego. Wahałem się, czy powiedzieć mu o tym wprost, czy jeszcze trochę go oszczędzić. Zdecydowałem się na to drugie. Powtórzyłem to, co usłyszał już od swojego doktora. – Będziesz musiał przejść biopsję – powiedziałem. – To jedyny sposób na postawienie diagnozy. Bez niej nie da się ustalić nic pewnego.

Zasugerowałem, żeby poprosił swojego lekarza o wysłanie do mnie wyników biopsji. Nie zdradziłem się z tym, że podejrzewam u niego raka, choć w istocie byłem pewien, że o to chodzi. To prawda, że wysoki wynik testu PSA nie zawsze oznacza proces nowotworowy, jednakże im wyższy wynik, tym większe jego prawdopodobieństwo. Wynik w normie to 4[3]. Więcej niż 10 oznacza, iż prawdopodobieństwo raka jest bardzo wysokie. Lee miał 23.

Tak jak zalecał lekarz, Lee zrobiono biopsję. Wynik potwierdził nowotwór. Następnym krokiem było przeprowadzenie MRI, czyli obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. Ta metoda jest szczególnie użyteczna w badaniu tkanki miękkiej. Ujawniło ono powiększone węzły

chłonne wokół gruczołu krokowego Lee, co było złym znakiem. Węzły chłonne okalające organy są bramami dla komórek rakowych. Jeśli znajdują się w nich komórki rakowe, z dużym prawdopodobieństwem oznacza to, że choroba przedostała się już do naczyń krwionośnych, czyli że doszło do przerzutów.

Nowotwór prostaty jest bardzo trudny do wyleczenia. Jednak w wielu przypadkach rak gruczołu krokowego rozwija się tak powoli, że chory umiera ze starości, a nie z powodu choroby. Między innymi z tego powodu test PSA budzi wiele kontrowersji. Kiedy wyniki testów wykonywanych w ramach badań przesiewowych wskazują na proces nowotworowy, mężczyźni są poddawani badaniom i leczeniu. Tymczasem gdyby rak nie został wykryty – mogliby dożyć końca swoich dni we względnej niewiedzy o jego istnieniu. Pewne badanie, w ramach którego dokonywano sekcji zwłok mężczyzn zmarłych po 50. roku życia, wykazało objawy nowotworu prostaty u ok. 31 proc. denatów[4]. Prawdziwe przyczyny ich zgonu okazały się więc groźniejsze niż rak prostaty. Poddawanie się testowi PSA może oznaczać konieczność rozpoczęcia zgoła niepotrzebnego leczenia tego wolno rozrastającego się nowotworu.

Nie możemy jednak całkowicie zignorować raka prostaty, ponieważ bywa on wyjątkowo agresywny i niejednokrotnie prowadzi do śmierci. Na to właśnie zapowiadało się w przypadku Lee. Jeszcze jeden czynnik świadczył o tym, że jego nowotwór był szczególnie paskudny: patolog, który badał tkankę z biopsji Lee, przypisał mu wysoki wynik w skali Gleasona. Skala Gleasona, zaproponowana przez patologa Donalda Gleasona w latach 60. XX wieku, odnosi się do stopnia agresywności komórek rakowych (na podstawie badań mikroskopowych określa się ich złośliwość). Im wyższy wynik Gleasona, tym gorsze rokowania. Wynik niższy niż 6 stopni oznacza zwykle, że nowotwór nie jest zbyt agresywny. W takich przypadkach bywa, że onkolodzy powstrzymują się z rozpoczęciem terapii i obserwują, czy rak się rozrasta – taka praktyka zwana jest uważną obserwacją [*watchful waiting*].

Wynik Gleasona w przedziale od 7 do 10 stopni zwiastuje natomiast złą diagnozę. Patolog określił złośliwość komórek rakowych Lee na 10 stopni. Były one duże, miały nieprawidłową strukturę i więcej cytoplazmy niż zwykłe komórki. Mało tego. Komórki o takim wyglądzie zachowują się autonomicznie, a zatem mają swój własny system wysyłania sygnałów

[*signaling system*]. Często niezwykle szybko się rozrastają i atakują inne tkanki. Wszystko wskazywało na to, że taki właśnie był rak Lee – bardzo ciężki przypadek.

Agresywne i szybko rozrastające się nowotwory są ciężkie do wykrycia i zwalczenia, ale w procesie ich replikacji dochodzi do rozłożenia materiału genetycznego. Wtedy właśnie stają się wrażliwe na uderzenia – i wówczas je atakujemy.

Musimy jednak wykazywać się sprytem, decydując o tym, czym i jak mocno je zaatakujemy. Komórki rakowe niesłychanie sprawnie adaptują się do nowych warunków. Szybko uczą się, jak przechytrzyć terapię. Dlatego też pierwsze uderzenie w raka ma największe szanse powodzenia – atakujemy go wówczas czymś, czego on jeszcze nie zna. Już nigdy później komórek nowotworowych nie da się pozbyć tak łatwo. Nawroty choroby są tak niepokojące, bo pojawiające się na nowo chorobotwórcze komórki są już znacznie sprytniejsze.

Właśnie tego rodzaju myśli krążyły mi po głowie, gdy wymieniałem e-maile i telefony z Lee w tygodniu, który nastąpił po jego biopsji. Jednak nawet z rakiem w węzłach chłonnych i wysokim wynikiem Gleasona, Lee miał pewne szanse – bardzo niewielkie i uzależnione od tego, jak skuteczny będzie pierwszy strzał – na powrót do zdrowia. Potrzebowaliśmy lekarza, który będzie gotów spróbować wszystkich środków z arsenału, którym dysponuje medycyna w walce z rakiem prostaty. Martwiło mnie to nawet bardziej niż wysoki wynik testu PSA mojego przyjaciela.

Gdy byłem młodym onkologiem pracującym na oddziale w Narodowym Instytucie Raka, mogliśmy swobodnie decydować o sposobie leczenia każdego pacjenta. Dysponowaliśmy mniejszą liczbą narzędzi i musieliśmy być elastyczni, aby maksymalizować szanse przeżycia chorego. Nie było szczegółowych wytycznych odnośnie do tego, jak walczyć z danym rodzajem raka; sposoby na to wymyślaliśmy na bieżąco. Stopniowo, dzień po dniu i tydzień po tygodniu, przekonywaliśmy się o skuteczności pewnych terapii i fiasku innych. Z biegiem lat zyskaliśmy dostęp do nowych narzędzi, jednakże utraciliśmy pewną swobodę i możliwość elastycznego reagowania. Wielu lekarzy obecnie opiera się na tak zwanych standardach leczenia [*standards of care*] – czyli szczegółowych wytycznych dotyczących kuracji wydawanych przez organizacje zawodowe i instytucje państwowe. Opierają się one na rekomendacjach zrzeszeń specjalistów oraz

wnioskach z badań opisywanych w artykułach naukowych, gdzie prezentowane są schematy leczenia najlepsze dla większości pacjentów z danym rodzajem nowotworu. Standardy opieki szczegółowo określają też, kiedy i jak należy stosować dane leczenie.

Przy tworzeniu owych schematów uwzględnia się czynniki takie, jak typowa odpowiedź na chemioterapię i krzywa mediany przeżywalności [*median survival curve*], ilustrująca okres, w jakim połowa pacjentów będzie nadal żyła po przejściu danego leczenia. Istotą standardów opieki medycznej jest ustanowienie możliwie efektywnej terapii dla jak największej liczby pacjentów. Mają one zatem duży wpływ na funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia w ogóle. FDA wykorzystuje je przy wydawaniu decyzji o dopuszczaniu leków do powszechnego użytku, a towarzystwa ubezpieczeniowe do oceny, czy zrefundować pacjentowi daną terapię. Jeśli spełniała ona kryteria określone w standardach opieki, ubezpieczyciel zwykle za nie zapłaci. Jeśli zanadto odbiega od nich, ubezpieczyciel uzna leczenie za eksperymentalne lub niepotwierdzone i może odmówić sfinansowania go.

Prawnicy specjalizujący się w obszarze naruszeń zasad etyki zawodowej rzucą się jak wilki na lekarza stosującego terapię nie spełniającą standardów opieki i stwierdzą, że pacjent, którego reprezentują, nie otrzymał najlepszego możliwego leczenia. To tworzy presję na medyków, by nie odbiegali zbyt daleko od standardów opieki w dobieraniu swym pacjentom kuracji. I owszem, ów system istotnie sprawia, że wielu pacjentów otrzymuje najlepsze możliwe leczenie.

Ten stan rzeczy rodzi jednak pewne problemy. Standardy są przestarzałe. W przypadku nowotworu wiedza rozwija się zbyt szybko, by ci, którzy chcą wygrać z rakiem, mogli przez długi czas polegać na raz ustalonych schematach. Standardy opieki należałoby aktualizować, a dzieje się to rzadko, ponieważ jest to proces kosztowny i pracochłonny. To powoduje, że pacjenci, którzy mogliby zostać wyleczeni dzięki zastosowaniu nowych metod, umierają. Zobligowani do opierania się na standardach lekarze powstrzymują się przed testowaniem najnowszych sposobów leczenia.

Moje obawy dotyczyły schematów leczenia nowotworu prostaty. Zalecenia ze standardów leczenia z 1996 roku nie wróżyły powodzenia w walce z chorobą pacjentowi takiemu jak Lee. Ani sama operacja, ani sama radioterapia nie gwarantowały wzrostu mediany przeżywalności u chorych,

u których nowotwór – tak jak w przypadku mojego przyjaciela – przedostał się już do węzłów chłonnych. Zatem, zgodnie ze standardami opieki, lekarze odrzucali te dwa sposoby leczenia na rzecz innego – przynoszącego najlepsze efekty, a mianowicie podawania leków blokujących naturalną produkcję testosteronu (który pobudza do podziału komórki nowotworowe prostaty). Pozbawienie komórek testosteronu oznacza zatrzymanie procesu ich nieustannego namnażania się. A właściwie tymczasowe wstrzymanie.

Sęk w tym, że choć tego typu terapia poprawia wynik przeżywalności, to nikomu nie przywraca zdrowia. W środowisku medycznym wszyscy zdają sobie z tego sprawę. Każdy rodzaj nowotworu jest sprytny i posiada zdolność adaptowania się. Komórki rakowe ostatecznie znajdą więc sposób na to, by rozrastać się, kopiować i rozpowszechniać bez udziału testosteronu. Terapia antyandrogenowa[5] (ADT), bo o niej mowa, w najlepszym razie pozwala choremu jeszcze trochę pożyć. Jestem onkologiem i jednym z moich głównych celów jest kupowanie pacjentom czasu. Nie po to, aby mogli uporządkować swoje sprawy, czy dłużej czekać na to nieuniknione, ale po to, by mieli szansę doczekać chwili, w której pojawi się nowy rodzaj leczenia. I żeby mogli z niego skorzystać. Rak Lee był jednak tak zaawansowany, że uważałem, iż ADT da mu zaledwie 2–3 lata życia. W mojej ocenie było to za mało, by doczekać kolejnego przełomu w leczeniu tego nowotworu. Potrzebowaliśmy kupić więcej czasu.

Kiedy Lee zadzwonił do mnie i powiedział, że jego urolog zalecił mu ADT, nie byłem zdziwiony. Zwróciłem uwagę, że lekarz nie uprzedził go, że terapia ta prawdopodobnie niewiele da. To również mnie nie zaskoczyło. Informowanie o tym nie jest łatwe i wielu medyków po prostu tego nie robi. Ja jednak jestem lekarzem agresywnym. Robię wszystko, co w mojej mocy, aby wyleczyć pacjenta, lub – jeśli to niemożliwe – by zachować go przy życiu tak długo, jak się da. Moim celem było znalezienie czegoś poza deprywacją hormonalną, co moglibyśmy wypróbować. Nie chciałem jednak podejmować decyzji zamiast Lee, więc uczyniłem coś, czego nie zrobił jego urolog: objaśniłem mu sytuację i zapytałem, jakie są jego oczekiwania.

„Dziesięć lat” – powiedział. Zapytałem, co byłby gotów zrobić. „Wszystko” – odparł.

Wpadłem na pewien pomysł. Badania kliniczne nad nowymi terapiami onkologicznymi podają łączne wyniki sukcesów i porażek: jaki odsetek

pacjentów przeżył kolejnych 5 lat, albo ilu zyskało kilka miesięcy życia. Jednak zagłębienie się w dane często daje pewne wskazówki odnośnie do tego, co może zadziałać lepiej dla mniejszej grupy pacjentów.

Niewielu ludzi ma czas i wiedzę, aby poszukiwać tego rodzaju tropów. Ja mam. Właśnie tym zajmowaliśmy się w okresie świetności Narodowego Instytutu Raka. Współczynniki przeżywalności były wówczas niskie, a my poszukiwaliśmy wszelkich sposobów na to, by pomóc naszym chorym. Takie działania na rzecz pacjentów podejmują zawzięci onkolodzy, którzy nie chcą ograniczać się do terapii ze standardów opieki medycznej.

Dowiedziałem się o przeprowadzonym w Mayo Clinic badaniu dotyczącym raka prostaty. Naukowcy przyglądali się efektom radykalnej prostatektomii – usunięcia gruczołu krokowego i okalających go węzłów chłonnych – u pacjentów, których węzły chłonne nie zostały jeszcze zaatakowane przez mnożące się komórki rakowe[6]. Takim pacjentom standardowo zostawiało się węzły. Wychodzono z założenia, że ich usunięcie wymaga przeprowadzenia znacznie trudniejszej operacji, a wcale nie wpływa na poprawę szans przeżycia. Nie było żadnego dowodu na to, że współczynnik przeżywalności rośnie dzięki usunięciu węzłów chłonnych, do których komórki nowotworowe jeszcze nie zdążyły się przedostać. Po co więc to robić?

Zespół badawczy w Mayo Clinic odkrył wszakże, że u około jednej trzeciej chorych o tym profilu jednak występowało rozprzestrzenienie się raka do układu limfatycznego. Węzły, które wydawały się wolne od komórek rakowych, w rzeczywistości były zainfekowane. Naukowcy z Mayo doszli więc do wniosku, że usunięcie węzłów u chorych na raka prostaty jednak poprawia ich przeżywalność. Zmiana w wartości wskaźnika przeżywalności nie była tak znaczna, by uzasadnić wprowadzenie tego schematu leczenia dla wszystkich mężczyzn cierpiących na raka prostaty z zaatakowanymi węzłami chłonnymi, ale około 15 proc. leczonych pacjentów uwalniało się od choroby.

Uznałem tę konkretną liczbę – podaną właściwie w przypisie artykułu – za dużo bardziej interesującą, niżby to sugerowali naukowcy. Wynik był lepszy niż w większości innych nowatorskich terapii raka prostaty z przerzutami, czyli takiego, na jaki cierpiał Lee. Uznałem, że trzeba spróbować. Zadzwoniłem do głównego chirurga z zespołu i zapytałem, czy przyjąłby Lee. Następnie spytałem Lee, czy byłby gotów na podróż do

Minnesoty, daleko od rodzinnego domu, gdzie przeszedłby operację. Zgodził się. Niestety, kiedy lekarze z Mayo Clinic zbadali go, stwierdzili, że nowotwór jest bardziej zaawansowany niż u pozostałych pacjentów objętych badaniem. Odmówili operowania go.

Przegraliśmy bitwę, ale nie wojnę. Zmieniłem kierunek i zacząłem szukać kogoś, kto już wykonywał tego rodzaju operacje chirurgiczne. Znalazłem Marstona Linehana, eksperymentującego urologa, który współpracował z moim dobrym znajomym Stevenem Rosenbergiem, głównym chirurgiem w Narodowym Instytucie Raka. Linehan nie zajmował się analizowaniem efektów terapii polegającej na wycięciu węzłów chłonnych. On po prostu wiedział, jak taką operację wykonać. Wynikało to z jego zainteresowań badawczych: zbierał zaatakowane przez raka węzły i tworzył listę nieprawidłowości dających się zaobserwować w przypadku raka prostaty. Jego celem było stwierdzenie, czy u chorych na raka prostaty występowała jakaś stała mutacja genu i czy w przyszłości dałoby się ją leczyć. Już wcześniej sławę przyniosło mu odkrycie, że za rozwój raka nerki odpowiedzialny był gen VHL[7]. Były to rzeczy zupełnie nowe, ale wyznaczyły kurs przyszłych badań.

Gdy zapytałem Linehana o Lee, zawahał się. Owszem, był mocno zaangażowany w badania, ale takie, których celem nie było leczenie pacjentów podobnych do Lee, tylko pomaganie pacjentom w przyszłości, gdy będzie już wiadomo więcej na temat rozprzestrzeniania się raka prostaty. Potrafię jednak być bardzo przekonujący. Argumentowałem, że Lee mógłby dostarczyć Linehanowi właśnie takiej tkanki, jakiej potrzebował. – Jestem pewien, że będzie chciał wziąć udział w badaniu – powiedziałem mu. – Mieszka niedaleko stąd. Narodowy Instytut Raka znajduje się rzut beretem od jego domu.

– Zgodzę się, jeśli będę mógł zatrzymać tkankę – odparł Linehan. Lee nie miał nic przeciwko temu. Linehan usunął jego węzły chłonne przez brzuch, laparoskopowo. Pięć z nich było pełnych komórek nowotworowych.

Następnym krokiem była radioterapia, której celem miało być zwalczenie nowotworu w samym gruczole krokowym – który jeszcze nie został usunięty – oraz zniszczenie komórek rakowych w tych węzłach chłonnych, które Linehan pozostawił w ciele mojego przyjaciela.

Choć w NCI spędziłem większą część mojej kariery i czułem się bardzo mocno związany z tą instytucją – nie chciałem, ażeby Lee przeszedł w niej

radioterapię. Większość ludzi myśli, że szpitale onkologiczne to ośrodki kompleksowej walki z rakiem. Że dokonuje się w nich wszystkich rodzajów zabiegów. Że, niezależnie od rodzaju raka, zajmują się wszystkim, od A do Z. Prawda jest, niestety, inna. Każdy ośrodek jest mocny w wybranej dziedzinie. NCI niegdyś słynął ze świetnej radioterapii, ale to była przeszłość.

Wysłałem Lee do mojego znajomego, Zvi Fuksa, kierownika radioterapii w Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) w Nowym Jorku. Zvi był jednym z najzdolniejszych, najagresywniejszych i najśmielszych radiologów, jakich poznałem. Badał innowacyjne sposoby naświetlania raka prostaty. Nadto, centrum onkologii Sloan Kettering posiadało najlepszy sprzęt. Wiedziałem to, ponieważ ów sprzęt został zakupiony w okresie, gdy piastowałem tam stanowisko naczelnego lekarza [*physician in chief*].

MSKCC miało również Clifforda Linga i cały oddział najlepszych na świecie dozymetrystów. Naukowcy ci dokonują precyzyjnych obliczeń dawki radiacji i opracowują sposoby takiego naświetlania, które nie uszkadzałoby organów znajdujących się w pobliżu nowotworu. Precyzja w tej dziedzinie jest niezbędna dla bezpiecznej radioterapii. Zbyt mała dawka nie zapobiegnie nawrotowi choroby. Zbyt wysoka z kolei skierowana o milimetr za daleko od miejsca osadzenia się komórek nowotworowych może uszkodzić ważny organ.

Lee i jego żona Barbara na sześć tygodni trwania terapii wynajęli mieszkanie w okolicach Yorkville w manhattańskiej dzielnicy Upper East Side. Lee codziennie spacerował do MSKCC i z powrotem na zabiegi – w sumie nieco ponad półtora kilometra. W wolnym czasie razem z Barbarą poznawał miasto, zwiedzał muzea, chodził do restauracji i podziwiał broadwayowskie przedstawienia i opery.

Gdy leczenie Lee dobiegło końca, PSA było niewykrywalne, co oznaczało, że rak albo został pokonany, albo przynajmniej rozłożony na łopatki. Teraz mogliśmy już tylko czekać na to, co dalej i mieć nadzieję. Nasz plan zakładał, że Lee będzie wykonywał test PSA co trzy miesiące i tomografię co roku. Gdyby choroba miała nawrócić, chcieliśmy wiedzieć o tym jak najprędzej. Fakt, że u mojego przyjaciela występowały wszystkie trzy główne czynniki ryzyka – wysokie PSA, potwierdzona klasyfikacją Gleasona złośliwość nowotworu oraz komórki rakowe w brzusznych

węzłach chłonnych – podpowiadał, że prawdopodobieństwo nawrotu istnieje.

Wspomniałem Lee o wysokim ryzyku nawrotu, ale nie chciałem go tym zadręczać. Pragnąłem, by zachował nadzieję. Liczyłem na to, że nawet jeśli jego PSA znów zacznie rosnąć, będziemy umieli już dużo lepiej sobie z tym radzić.

Lee powrócił do pracy w Banku Światowym na krótki okres, a potem odszedł na emeryturę, ale pozostał aktywny. Czuł się dobrze i wyglądał nieźle. Powrócił charakterystyczny dla niego entuzjazm.

W 2002 roku, około pięciu lat po pierwszej diagnozie, PSA Lee znów ostro poszło w górę. Byłem zaskoczony, że zajęło to tak długo. Mając na uwadze to, jak bardzo złośliwy był jego nowotwór, po tym jak zaczął się niepostrzeżenie rozrastać, w krótkim czasie powinien osiągnąć olbrzymie rozmiary. Tak się nie stało. Komórki rakowe, które przetrwały w ciele Lee, przypuszczalnie przez pewien czas były uśpione. Radioterapia zadała nowotworowi ranę, jednak nie zabiła go.

Lee wciąż czuł się dobrze, a wyniki jego badań obrazowych nie wykazywały, aby pojawił się jakikolwiek guz. Oceniono zatem, że jest to nawrót biochemiczny, jako że jedynym objawem obecności raka w organizmie był wysoki poziom PSA we krwi. Rak był zbyt mały, aby go zmierzyć, a nawet zobaczyć.

Standardowym postępowaniem w przypadku nawrotu biochemicznego u pacjentów leczonych chirurgicznie jest naświetlanie miejsca usadowienia raka, ze względu na możliwość pozostawania w nim pewnej liczby komórek nowotworowych. Lee jednakowoż otrzymał już tyle radioterapii, ile mógł znieść. Nową możliwością, jaka się przed nim otwierała, było zatem leczenie hormonalne (ADT), czyli odcięcie nowotworu od testosteronu.

Był to jednak rok 2002, a w tym czasie większość lekarzy nie przystępowała w takim przypadku do leczenia natychmiastowo. Zwykle czekali oni, aż pojawią się namacalne dowody raka, albo inne znaki czy objawy, jak choćby ból kości, który oznaczał, że nowotwór zaatakował kościec. Wtedy uciekali się do ADT, które wcale nie leczyło pacjentów z rakiem prostaty, ale stanowiło środek uśmierzający ból i łagodzący objawy. Większość lekarzy uznawała terapię hormonalną za równię pochyłą prowadzącą do wiadomego końca.

Ja miałem inną perspektywę. Pacjentów, u których doszło do nawrotu biochemicznego, uznawałem wówczas za nowy obszar eksploracji w dziedzinie leczenia raka prostaty. Było to idealne pole do badania, czy raka gruczołu krokowego da się wyleczyć chemioterapią. A to dlatego, że chorzy niemający widocznego guza byli zazwyczaj w dobrym stanie, a ich organizmy mogły znieść leczenie. Co więcej, ich poziom PSA pozwalał na mierzenie tego, jak pacjent odpowiada na leczenie. Jeśli terapia zbija PSA, znaczy to, że daje jakieś korzyści; jeśli nie – jest bezużyteczna.

W tamtych czasach nie istniała żadna zaaprobowana przez FDA chemioterapia, którą można było zastosować u pacjentów z biochemicznym nawrotem choroby. Nie było wielu badań dotyczących skuteczności chemioterapii dla pacjentów, którzy byli leczeni chirurgicznie i są zagrożeni nawrotem choroby. A takich, które odnosiłyby się do chorych pacjentów, takich jak Lee, którzy mieli nawrót biochemiczny, nie było właściwie wcale. Istniały jednak pewne lekarstwa, które w oczach doświadczonych badaczy mogły okazać się skuteczne w walce z rakiem prostaty, i które powinny zostać przetestowane. Odnalazłem w literaturze ślad jednej jedynej, jeszcze niezakończonej próby klinicznej przeznaczonej dla pacjentów doświadczających nawrotu biochemicznego, której wyniki prawdopodobnie można było odnieść do sytuacji Lee. Dotyczyła ona zastosowania u tego typu chorych dwóch leków chemioterapeutycznych w połączeniu z ADT. Pokonawszy pewne przeszkody, zdołaliśmy dołączyć Lee do tego badania. Gdy leczenie zmierzało ku końcowi, w 2003 roku, jego PSA bardzo mocno spadło, jednak nie do zera. To mnie martwiło. W latach 60., kiedy zaczynałem pracę nad chłoniakiem Hodgkina, dowiedziałem się, że gdy organizm pacjenta odpowiada na leczenie, należy kontynuować je aż do momentu, w którym wybity zostanie absolutnie każdy element jego raka. Następnie, w szczególności jeśli dla danego nowotworu brakuje wskaźnika takiego jak PSA, aplikuje się im kilka kolejnych kolejek terapii, gdyż nawet jeśli komórki nowotworowe są już niewidoczne, prawie na pewno wciąż krążą po organizmie. A komórki te potrafią błyskawicznie dzielić się i tworzyć nowe, a tym samym stworzyć całkowicie nowego guza. Tak powinni być leczeni wszyscy pacjenci. Nie ma sensu kończyć tego biegu przed metą.

Autorzy badania, w którym wziął udział Lee, wypracowali formułę, która zakładała, że każdy pacjent otrzyma taką samą liczbę dawek niezależnie od

tego, jakie były jego wskaźniki przy końcu leczenia. Aby móc zmienić tryb leczenia, badacz musiałby się udać do Wewnętrznej Rady Naukowej [*Internal Review Board*, IRB] w szpitalu, w którym badanie prowadzono, i uargumentować, że terapia powinna być kontynuowana. Lekarze nie cierpią pertraktowania z IRB po zatwierdzeniu protokołu badania. Jest to czasochłonne i tworzy wrażenie, że czyniący to lekarz sprawia problemy członkom rady, a w IRB słyną z ustalania sztywnych zasad w imię ochrony instytucji, pacjenta i integralności programu badań. Często są to nazbyt sztywne zasady.

Powiedziałem Lee, że powinien naciskać na swojego doktora, żeby pozwolił mu na kontynuowanie leczenia, nawet jeśli będzie to oznaczało odejście od wytycznych dla badania, i nawet jeśli będzie wymagało specjalnej zgody IRB. Napisałem dla niego uzasadnienie. Ale ten lekarz odmówił i stwierdził, że wyniki są dobre, i że Lee powinien być zadowolony. „Może twój organizm wciąż będzie odpowiadał”, powiedział mu.

Czułem się zbity z tropu. Była to jedyna szansa Lee na długotrwałą remisję. Jak to możliwe, że lekarz nie zdawał sobie z tego sprawy? Być może, co bardziej prawdopodobne, uważał, że próba uzyskania pozwolenia na odejście od zatwierdzonego protokołu jest z góry skazana na porażkę. (Lata później, kiedy przedstawiałem tę sprawę jako czysto teoretyczny przypadek przed grupą nadzorującą badania w Yale, jej członkowie stwierdzili, że nie wydaliby zgody). Czułem złość i frustrację, ale nie mogłem nic zrobić. Lee nie był moim pacjentem – doradzałem mu jedynie jako przyjacielowi – i nie był uczestnikiem mojego badania. I to nie ja miałem toczyć wojnę z całym IRB. Mogłem użyć swoich koneksji i swojego stanowiska, aby spróbować zmusić tego lekarza do podjęcia próby, ale gdybym przekroczył granicę, wbiłbym klin między Lee a jego doktora, którego podziwiał, i sprawiłbym sporo niepotrzebnych kłopotów.

Po wielu błagalnych e-mailach stało się jasne, że się nie uda. Obawiałem się, że utracę przyjaciela z niewłaściwych powodów – nie dlatego, że nie istniała terapia zdolna mu pomóc, ale z powodu biurokracji i charakterystycznej dla niej niemożności. Myślałem o tym, żeby zadzwonić do lekarza Lee i spróbować bardziej osobistego podejścia, ale mając na uwadze to, jak moje maile zostały już przez niego odebrane, czułem, że

będzie to przekroczeniem granicy. Koniec końców nie zadzwoniłem. Był to błąd, którego później bardzo pożałowałem.

Lee wrócił do domu uradowany faktem, że jego PSA było niemal niewykrywalne. Nie powiedziałem mu o swoich obawach, ale wiedziałem, że właśnie utracił swoją największą szansę na pokonanie choroby. Kolejny nawrót raka, tym razem w agresywniejszej formie, rodzący konieczność poszukiwania nowych sposobów leczenia, był jedynie kwestią czasu. Rak nawracający jest znacznie trudniejszy do zwalczenia. Oczyma duszy widziałem, jak wewnątrz ciała Lee komórki rakowe prostaty śmieją się cyniczne. Bo wygrywały.

W tamtym momencie nie mogłem już nic zrobić dla mojego przyjaciela, mogłem tylko czekać. Dotąd przenosiłem go już ze szpitala jego urologa do trzech różnych szpitali onkologicznych. Starałem się wymyślić coś jeszcze. Wielokrotnie przeszukiwałem literaturę, ale nic nie znalazłem. W ramach istniejącego systemu nie istniała żadna terapia o dowiedzionej skuteczności. Mógłbym przekonywać do upadłego, ale żaden lekarz nie zaryzykowałby swojej reputacji, aby leczyć Lee czymkolwiek innym niż ADT.

W połowie 2004 roku PSA mojego przyjaciela znów zaczęło rosnąć. Jego lekarz i ja ustaliliśmy, że Lee będzie co kilka miesięcy badany testem PSA, żebyśmy wiedzieli, jak szybko nowotwór się rozwija. Chcieliśmy wiedzieć, ile czasu zajmie podwojenie się wyniku PSA. Sześć miesięcy później stało się jasne, że PSA podwaja się co trzy miesiące. Rak w organizmie Lee zachowywał się tak, jak na samym początku. Był to nowotwór złośliwy.

Lekarz postanowił zastosować ADT. Nie było innego wyjścia. PSA mocno spadło, ale wkrótce zaczęło ponownie szybować. Większość zaawansowanych nowotworów prostaty uodparnia się na leki i znajduje sposób na to, by rosnąć, nawet jeśli ma mały dopływ testosteronu albo w ogóle została od niego odcięta. Tak właśnie było w przypadku Lee.

Był wówczas 2007 rok. Upłynęło jedenaście lat od zdiagnozowania Lee i cztery lata od zakończenia terapii, po której jego PSA spadło niemalże do zera. Artykuł napisany na podstawie tamtego badania ukazał się w piśmie naukowym. 40 proc. mężczyzn, którzy byli leczeni aż do chwili, w której ich PSA spadło do zera, nie doznawało żadnych objawów raka przez okres liczący do siedmiu lat, mimo że poziom ich testosteronu wrócił do normalnego. Niewiele brakowało, żeby Lee był jednym z nich.

Nie poddałem się. Cały czas grzebiąc w literaturze naukowej, znalazłem nowy rodzaj terapii dla Lee – eksperymentalną szczepionkę oraz nowe przeciwciała monoklonalne zwalczające nowo wskazany cel w limfocytach T. Kuracja ta była skierowana do chorych na raka prostaty i testowano ją w Narodowym Instytucie Raka. Niestety, Lee w ciągu kilku tygodni doświadczył tak dotkliwych skutków ubocznych, że musiał przerwać leczenie.

Lekarz włączył go do badania, w którym stosowano jednocześnie dwa leki chemioterapeutyczne. Od czasu zdiagnozowania mojego przyjaciela w 1996 roku, wykazano, że leki te są skuteczne w walce z zaawansowanym rakiem prostaty, który potrafił się obyć bez testosteronu. Jeden z nich, docetaxel, nawet wydłużał życie tych pacjentów. Leki te utrzymały poziom PSA Lee na stałym poziomie na okres około jednego roku. Nie zdołały zbić go poniżej 20.

Pod koniec 2008 roku okazało się, że PSA mojego przyjaciela ponownie zaczyna wzrastać, ale to nie były jedyne złe wieści. Węzły chłonne w tylnej części jego brzucha, w tak zwanej przestrzeni zaotrzewnowej, zaczęły się powiększać. Nadto, badania obrazowe wykazały, że rak zaatakował kości. Choroba rozprzestrzeniała się i stawała się coraz agresywniejsza. Lee dostawał ataków astmy, co było skutkiem ubocznym terapii.

Martwił mnie sposób, w jaki Lee zajmowano się w Narodowym Instytucie Raka. Musiał czekać długie godziny na każdą wizytę, a często przyjmowali go młodzi medycy, którzy nie znali jego skomplikowanej historii. Kiedy miał pytania, nie mógł do nikogo zadzwonić. Pewnego razu zapytałem więc jego lekarza prowadzącego, czy byłby łaskaw przyjąć Lee osobiście. I wtedy usłyszałem ponurą nowinę – w tej placówce nie mogli nic już dla niego zrobić. Lekarz przekazał mi, że gdy zakończy się leczenie Lee w ramach prowadzonego badania, będą musieli go wypuścić do domu. Reguły ustalone przez Narodowe Instytuty Zdrowia mówią, że na ich oddziałach mogą być leczeni jedynie uczestnicy badań medycznych.

Tak było zresztą zawsze. Gdy sam pracowałem w tej instytucji, także nie przyjmowaliśmy pacjentów losowo. Leczyliśmy tylko tych, których chcieliśmy badać. Jednakże, gdy już stawali się naszymi pacjentami, byliśmy z nimi do końca. Jeśli udało się ich wyleczyć, co roku zapraszaliśmy ich do nowych badań. A jeśli terapia nie okazała się dla nich skuteczna, śledziliśmy ich losy aż do śmierci. Obecnie pacjenci, którzy

zgłaszają się na ochotnika do udziału w badaniach medycznych, są zwalniani do domu, jeśli w wyniku kuracji ich stan gwałtownie się pogarsza. U progu śmierci, gdy czeka ich najtrudniejszy okres w życiu, stoją samotnie.

„To jest porzucanie pacjentów” – zarzuciłem lekarzowi. Odparł, że takie są zasady – wprowadzone z przyczyn finansowych – i że musi ich przestrzegać. Żeby udobruchać Lee i mnie, lekarze z NCI zaproponowali mu udział w eksperymentalnej próbie klinicznej mającej zbadać całkiem nowy lek wywodzący się z grupy znanej jako inhibitory kinazy o niskiej masie molekularnej [*small molecule*]. Aby rosnąć, nowotwór potrzebuje dostępu do krwi; testowany specyfik blokował powstawanie nowych naczyń krwionośnych. Lek ten jeszcze nigdy nie był testowany na chorych na raka prostaty. Przeszedł zaledwie pierwszą fazę testów – pod kątem bezpieczeństwa przyjmowania go przez człowieka i określenia jego właściwego dawkowania.

Skutkiem ubocznym zażywania owego medykamentu w przypadku Lee była ostra biegunka. Związany z dusznością kaszel stawał się coraz silniejszy. Kiedy mój przyjaciel został w końcu przyjęty na wizytę lekarską, zalecono mu, by pił dużo płynów i wrócił do kontroli za trzy tygodnie. Był to karygodny sposób monitorowania skutków ubocznych nowego leku. Po tygodniach oczekiwania na wizytę podsumowującą eksperymentalne leczenie Lee był tak słaby, że z trudem chodził. Wówczas usłyszał kolejną złą wiadomość. Wykluczono go z dalszego udziału w badaniu. Był bardzo chory, a ja znajdowałem się niemal 500 km od niego – w Connecticut.

Przez jednego ze swoich współpracowników znalazłem doktora Manisha Agrawala, wysoko kwalifikowanego onkologa, praktykującego o rzut beretem od NIH, w Suburban Hospital. Spojrzał na Lee i zarządził hospitalizację. Powiedział, że jego organizm jest tak odwodniony i w tak złym stanie, że Lee nie może wrócić do domu. W szpitalu dr Agrawal przebadał go gruntownie i stwierdził, że poprzedni lekarz Lee za przyczynę jego duszności błędnie uznał astmę. Tymczasem winne temu były śródmiąższowe przerzuty komórek rakowych do płuc.

Sytuacja Lee była rozpaczliwa. Większość lekarzy bałaby się poddać go dalszej chemioterapii, ponieważ nie było dla takiej sytuacji precedensu. Nie było wiadomo, czy to zadziała. Chemia mogła też po prostu zabić Lee, który był w bardzo kiepskiej formie. Na tym etapie wielu lekarzy

skierowałoby go do hospicjum. Sytuacja była tak dramatyczna. Jednakże dr Agrawal nie bał się podjąć próby kupienia mojemu przyjacielowi jeszcze trochę czasu.

Ludzie sądzą często, że leczenie pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową to gra niewarta świeczki. To bzdury. Kiedy lekarz mówi coś takiego, oznacza to tylko, że gra nie jest warta świeczki dla niego samego. Medykom często trudno jest postawić się w sytuacji swoich pacjentów. Ja sądzę, że jeśli chory stoi wciąż na własnych nogach i istnieją jeszcze jakieś szanse, że jego organizm zareaguje na leki, warto zaaplikować jeden lub dwa cykle chemii. Może to potrwać miesiąc lub półtora. Jeśli coś dobrego ma szansę się zadziać, będzie to w tym czasie widoczne. Jeśli parametry nie drgną, to znak, że lekarz może już odpuścić. Nic nie tracimy, próbując. A przecież nie wiadomo, co się wydarzy.

Dr Agrawal nie był pewien, który lek należy zastosować. W trakcie naszej rozmowy wpadłem na pewien pomysł. Nowotwór Lee zachowywał się raczej jak szybko rozprzestrzeniający się chłoniak, niż jak wolno rozwijający się rak prostaty. Nowotwory prostaty zazwyczaj rosną powoli, choć nieubłaganie. Nie rozrastają się tak gwałtownie, jak to było u Lee. Chłoniaki, a w szczególności ten typ, z którym miałem do czynienia w mej pracy badawczej, to bardzo agresywne nowotwory. Węzły chłonne w szyi pacjenta potrafią powiększyć się do niesamowitych rozmiarów w krótkim czasie. Uznałem więc, że jeśli mamy leczyć raka prostaty Lee jak chłoniaka, powinniśmy użyć pewnej kombinacji leków. Musieliśmy dokładnie dobrać środki z dostępnego nam arsenału. Lee przyjmował już przecież wszystkie leki, o których wiadomo było, że są skuteczne w walce z rakiem prostaty. Z czego jeszcze mogliśmy skorzystać?

Pomyślałem o lekach znanych jako analogi platyny, które stosuje się w leczeniu wielu rodzajów raka. Jeden z nich, cisplatyna, jest częścią schematu leczenia raka jąder. Miałem swój udział w procesie zatwierdzania tych specyfików przez FDA, gdy jeszcze byłem szefem oddziału terapii i diagnozowania raka w Instytucie. Wówczas żaden z analogów platyny nie był jeszcze w ramach badań klinicznych gruntownie przetestowany na chorych z rakiem prostaty. Jednak pewna firma farmaceutyczna eksperymentowała już z pierwszym doustnym lekiem zawierającym związki platyny – satraplatyną, badając jego skuteczność w walce z nowotworem gruczołu krokowego.

Ów lek został pierwotnie opracowany przez Bristol-Myers Squibb, jednak następnie porzucony jako zbyt toksyczny. Przejęła go inna, mała firma farmaceutyczna, która kontynuowała badania. Widziałem ich wyniki. Wyglądały obiecująco. Lek nie był jednak powszechnie dostępny. Furtkę stanowiła w tym przypadku klauzula pod nazwą humanitarnego zastosowania leku [*compassionate emergency use*]. Stwarzała ona możliwość, na wniosek lekarza prowadzącego i za zgodą firmy farmaceutycznej będącej właścicielem leku, podania pacjentowi specyfiku, który nie był jeszcze dopuszczony do obrotu[8]. Lekarz występował do FDA z prośbą o zatwierdzenie danej kuracji dla leczenia pojedynczego pacjenta – nieobjętego żadnym konkretnym badaniem.

Był to skomplikowany proces, który absorbował czas i tak mocno zabieganych lekarzy. W związku z tym większość z nich po prostu unikała go. FDA zresztą nie zachęcała ich do takich działań. Dr Agrawal stwierdził jednak, że chce spróbować. Kilka dni później zadzwonił do mnie i powiedział, że nie sądzi, aby Lee żył jeszcze na tyle długo, by wolno działający środek przyniósł jakiś skutek. Zwykle, gdy liczy się szybkość działania (a tego właśnie potrzebował Lee) podaje się leki dożylne.

Jako że Lee nie przyjmował dotąd żadnego z analogów platyny, a dane na temat satraplatyny sugerowały, że mogą być one skuteczne, postanowiliśmy sięgnąć po jeden ze stosowanych dożylnie leków platynowych – karboplatyny, i połączyć ją z lekiem, który Lee dostawał już wcześniej – docetaxelem. Ten do pewnego stopnia działał. Ufaliśmy, że to połączenie przyniesie nam dodatkowe korzyści.

Dr Agrawal wykazał się odwagą. Karboplatyna nie była zatwierdzona jako środek stosowny w leczeniu zaawansowanego raka prostaty, nie wspominając już o wykorzystaniu jej w połączeniu z innym specyfikiem, który nie był jeszcze dopuszczony do obrotu przez FDA. Gdyby Lee zmarł wskutek leczenia, dr Agrawal znalazłby się w bardzo trudnej sytuacji. Usłyszałby od swoich współpracowników wiele kłopotliwych pytań.

To był cud. Kombinacja leków okazała się skuteczna. Wszystkie objawy przerzutów do płuc zniknęły. Węzły chłonne w brzuchu Lee zmniejszyły się – powróciły do normalnego stanu. Dr Agrawal posłał Lee na miesięczną rehabilitację, aby mógł on odzyskać siły i wrócić do domu. Planował kontynuować jego leczenie.

Po raz pierwszy od dłuższego czasu zaczęliśmy żywić nadzieję na powrót Lee do formy. W ciągu kilku miesięcy stężenie PSA w jego krwi, dotąd utrzymujące się na poziomie około 2000 ng/ml, spadło poniżej 200 ng/ml. Lee powrócił, odzyskał siły na tyle, że zaczął sam siadać, a wkrótce potem chodzić. Nawiązał przyjaźnie z ludźmi z ośrodka rehabilitacyjnego. Poznał sanitariuszy, którzy pochodzili z krajów, które odwiedzał, pracując w Banku Światowym. Pielęgniarkom spodobała się jego osobowość i ikra.

Lee wrócił do domu. Korzystał w wynajętego łóżka szpitalnego, które zamontowano w jego salonie. Z dnia na dzień czuł się coraz lepiej. Był szczęśliwy, gdy znowu wsiadł do samochodu i przejechał się dla samej radości z prowadzenia auta.

Człowiek, który znajdował się na progu śmierci, mógł cieszyć się życiem rodzinnym. Nie wyzdrowiał, ale zyskał czas na przemyślenia i pogodzenie się z tym, co nieuniknione.

Przez większą część tamtego roku czuł się jak dawniej. Mijało jedenaście lat od chwili, gdy usłyszał diagnozę. Twierdził, że to cud, a mówiąc to, stukał kostkami rąk w drewniany stół na tarasie swojego domu.

Niemal w rok po tym, jak rozpoczęliśmy to eksperymentalne leczenie, znowu odebrałem telefon. Najnowsze badanie stężenia PSA we krwi mojego przyjaciela pokazywało kolejny wzrost. Kombinacja leków przestała działać. Rak nie potrzebował wiele czasu, aby je przechytrzyć.

Potrzebowaliśmy czegoś nowego. Zacząłem wymieniać e-maile z dr. Agrawalem. Starałem się coś wymyślić. Nie wiedziałem, czy stać nas na kolejny cud, ale mogliśmy przecież jeszcze czegoś spróbować. Razem z lekarzem Lee omówiliśmy rozmaite opcje, ale obaj czuliśmy, że doszliśmy do punktu, w którym więcej jest skutków ubocznych cytostatycznych środków terapeutycznych, niż korzyści płynących z ich stosowania. Uznaliśmy, że nadszedł czas, by zakończyć chemioterapię.

Wówczas, w lipcu 2008 roku, w piśmie „Journal of Clinical Oncology”, ukazał się artykuł na temat nowego leku[9]. Tekst przyciągnął uwagę specjalistów. Specyfik nazywał się abirateron. Zastosowano go na małej grupie pacjentów w pierwszej fazie badań klinicznych. Wywołał jednak ekscytację. Abirateron blokował działanie cytochromu P450 c 17 ((CYP17) – enzymu kluczowego dla produkcji testosteronu. Jeśli organizm pacjenta nie wytwarza testosteronu, nowotwór prostaty nie może rosnąć. Działanie

abirateronu polega na utrzymywaniu testosteronu pod kontrolą, a więc doskonale nadaje się on do leczenia raka prostaty.

Wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu, którego wyniki właśnie ogłoszono, cierpieli na zaawansowanego raka prostaty odpornego na terapię hormonalną. W wyniku kuracji abirateronem doszło u nich do całkowitej remisji. Ich nowotwory zupełnie zaniknęły. Skutki uboczne leczenia były minimalne, a zatem byłoby ono doskonałe dla Lee. Lek nie szkodził szpikowi kostnemu. Nawet gdyby więc nie zadziałał, nie poczyniłby żadnych szkód.

Zadzwoniłem do swoich współpracowników, którzy prowadzili badania kliniczne nad abirateronem, aby spytać, czy zgodzą się włączyć Lee do próby. Niestety, zderzyłem się z murem. Okazało się, że gdy badanie, które stanowiło podstawę do napisania artykułu naukowego w „Journal of Clinical Oncology", zakończyło się, naukowcy rozpoczęli kolejną próbę kliniczną mającą tym razem sprawdzić, jaki będzie wpływ specyfiku na pacjentów z mniej zaawansowanym rakiem. Nie było żadnych rezerw leku dla pacjentów z chorobą w zaawansowanym stadium.

Zacząłem rozmawiać z kolegami, w tym z Howardem Scherem, najznakomitszym amerykańskim onkologiem klinicznym specjalizującym się w leczeniu raka prostaty, o klauzuli humanitarnego zastosowania. Howard przyjął nawet Lee na radioterapię w centrum onkologii Sloan Kettering, jednak nikt, nawet on, nie mógł użyć leku poza badaniem klinicznym bez naruszania zasad ustalonych przez FDA i firmę będącą jego producentem.

Howard wyznał mi, że przestał już nawet odbierać telefony, gdyż nieustannie dzwoniły. Wyglądał na zbolałego. Jestem pewien, że brało się to stąd, iż miał wielu własnych pacjentów, którzy stali u progu śmierci i chcieli zyskać jeszcze rok życia. Ironią losu było to, że choć wykazano skuteczność abirateronu dla pacjentów z bardzo zaawansowanym rakiem prostaty, żadnego z nowych badań nie prowadzono na tego rodzaju pacjentach.

Ku mojemu zaskoczeniu ani Lee, ani Barbara nie wspominali o abirateronie. Oszczędziło mi to przygnębiającego zadania informowania ich, że choć istnieje pewna nowa terapia, nie jest dla Lee dostępna. Trafiliśmy do ślepego zaułka, z niewłaściwych powodów. Nie dlatego, że

nie było już innych dróg, tylko dlatego, że przepisy i protokoły badawcze blokowały możliwe wyjścia.

Lee wymógł na swojej żonie obietnicę, że pozwoli mu umrzeć w domu. Barbara zorganizowała więc opiekę paliatywną w domu. Łóżko szpitalne i wszelkie niezbędne przybory do pielęgnowania chorego zostały zgromadzone w salonie. Pielęgniarka z hospicjum i dr Agrawal nauczyli Barbarę, jak podawać leki przeciwbólowe, żeby poprawić komfort.

Jednak obserwowanie tego było straszne. Wciąż rozmyślałem o leczeniu, którego Lee nie otrzymał. Zastanawiałem się, co by było, gdyby… Co by było, gdybym przycisnął jego lekarzy, aby kontynuowali leczenie? Czy miałby się dobrze i cieszył się życiem?

W sierpniu 2008 roku Lee zapadł w lekką śpiączkę, która trwała dwa tygodnie. 11 września 2008 roku Mary Kay weszła do mojego gabinetu ze łzami w oczach. Osobista wojna z rakiem mojego przyjaciela zakończyła się. Zmarł w wieku siedemdziesięciu dwóch lat. W 2010 roku opublikowano dane odnoszące się do badania dotyczącego zastosowania chemioterapii u pacjentów, u których doszło do nawrotu biochemicznego. Tego badania, w którym Lee brał udział. Spośród wszystkich pacjentów, u których stężenie PSA spadło do zera w trakcie zaaplikowanych cykli leczenia, 40 proc. wciąż żyło i było zdrowych. Wystarczyłyby wówczas jeszcze jedna lub dwie dodatkowe dawki kuracji i Lee mógłby być w tej grupie.

11 września 2010 roku, dokładnie dwa lata po śmierci Lee, otrzymałem e-maila od Howarda Schera, w którym informował mnie, że ukończono kolejne testy abirateronu. Potwierdzono wszystkie wcześniejsze wyniki. Pacjenci leczeni abirateronem żyli dłużej i cieszyli się takim zdrowiem, że badania kliniczne zostały zakończone przed czasem. (Naukowcy uznali, że lek jest na tyle skuteczny, iż odmawianie go członkom grupy kontrolnej będzie nieetyczne). Producent leku ogłosił, że abirateron zostaje udostępniony innym potrzebującym pacjentom, mimo że miną jeszcze lata, zanim FDA ostatecznie go zatwierdzi[10]. Gdyby Lee żył dwa lata dłużej, mógłby być jednym z nich. Tak jak w przypadku badania chemioterapeutyków, w którym uczestniczył jako pacjent z biochemicznym nawrotem, niewiele zabrakło do szczęścia.

Jak mantrę powtarzam, że nie potrzebujemy magicznej pigułki, żeby leczyć raka. Ważne, żebyśmy dysponowali narzędziami, które utrzymają

pacjenta przy życiu na tyle długo, by mógł on zdyskontować najnowsze odkrycia medyczne. A w tej dziedzinie postęp jest błyskawiczny. Weźmy przypadek Lee: w ciągu zaledwie dwóch lat terapia eksperymentalna stała się nowym standardem opieki.

Lee miał szczęście, ponieważ dzięki nadzwyczajnym wysiłkom, które wspólnie podjęliśmy, chorując na paskudnego raka przeżył ponad dekadę, zachowując wysoką jakość życia. Jednakże, kiedy myślę o nim i jego chorobie, nie mogę powstrzymać się od smutku i pretensji do siebie o to, że nie naciskałem na jego lekarzy mocniej.

Mogłem opowiedzieć wam historię ze szczęśliwym zakończeniem. Wybrałem jednak taką, która mogła mieć szczęśliwe zakończenie, ponieważ ilustruje ona źródło mej nieustannej frustracji: w walce z rakiem nie ogranicza nas zasięg dostępnej wiedzy, a jedynie brak zdolności do czynienia użytku z informacji i terapii, którymi już dysponujemy. Nazbyt często ludzie umierają nie z powodu raka, ale przez biurokrację – która jest skutkiem ubocznym inwestycji, których dokonaliśmy, idąc na wojnę z rakiem, przez rady naukowe, przez instytucje rządowe, takie jak FDA, oraz przez lekarzy, którzy nie potrafią stanąć u boku swych pacjentów, albo którzy są zbyt strachliwi, by walczyć.

Zwalczanie owych złowieszczych zjawisk jest znacznie trudniejsze, niż rozwiązanie problemów naukowych. Rak, ze swą adaptacyjnością i zdolnością do ewoluowania, czyni siebie samego nieśmiertelnym. My w związku z tym powinniśmy szybciej od niego dostosowywać się do sytuacji i zmieniać. Dokonaliśmy ogromnego postępu. Wygrywamy. Ale, jak pokazuje historia Lee, prawdziwa wojna z rakiem toczy się nie tylko na polu walki człowieka z naturą. To także wojna nas samych ze sobą. Tak było od samego początku.

[1] William Szekspir, *Pięć dramatów*, przeł. Józef Paszkowski, Państwowy Instytut Wydawniczy, Warszawa 1955, s. 280.

[2] Susan Sontag zmarła na raka w 2004 roku w wieku 71 lat – przyp. Kurhaus.

[3] Chodzi o stężenie czynnika PSA we krwi. 4 oznacza w tym przypadku 4 ng/ml – przyp. Kurhaus.

[4] Zlotta A.R. i in.: Prevalence of Prostate Cancer on Autopsy: Cross-Sectional Study on Unscreened Caucasian and Asian Men, „Journal of the National Cancer Institute" online, 11 lipca 2013. Dostępny w Internecie: http://jnci.oxfordjournals.org/content/early/2013/07/05/jnci.djt151.full.pdf+html [dostęp: 30.06.2016].

[5] Kastracja chemiczna – przyp. Kurhaus.

[6] Zincke H. i in.: *Long-Term (15 Years) Results After Radical Prostatectomy for Clinically Localized (Stage T2c or Lower) Prostate Cancer*, „Journal of Urology" 1994, nr 152, s. 1850–1857.

[7] Herman J.G. i in., *Silencing of the VHL Tumor-Suppressor Gene by DNA Methylation in Renal Carcinoma*, „Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America" 1994, nr 91, s. 9700–9704.

[8] Klauzula ta obowiązuje zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w krajach Unii Europejskiej. Podstawą do skorzystania z tego prawa jest stan pacjenta, który określony zostaje przez lekarza jako zagrażający życiu, a także fakt wyczerpania przez pacjenta (i jego lekarza) wszystkich dostępnych w obrocie schematów leczenia (pacjent nie odpowiada już na leczenie dopuszczonymi do obrotu lekami) – przyp. Kurhaus.

[9] Attard G. i in.:, Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven, „Journal of Clinical Oncology" 2008, nr 28 (2008), s. 4563–4571.

[10] Scher H. i in.: Adaptive Clinical Trial Designs for Simultaneous Testing of Matched Diagnostics and Therapeutics, „Clinical Cancer Research" 2011, nr 21, s. 6634–6640.

Rozdział 2
CHEMIOTERAPEUCI

Jay Freireich podszedł do drzwi, trzymając butelkę martini w jednym ręku i kilka szklanek w drugiej. Nie miałem ochoty na martini, ale nie wypadało odmówić Freireichowi, który wyraźnie był już po kilku głębszych. Dał nam po kieliszku – jeden dla mnie, drugi dla Mary Kay – wypełnił je po brzegi i wparowawszy w tłum, niedbale dolewał po drodze alkoholu komu popadło.

Była jesień 1963 roku. Miałem 28 lat i byłem jednym z dwunastu świeżo upieczonych lekarzy, którzy przybyli na dwuletni staż w Narodowym Instytucie Raka (NCI), jednym z czternastu rządowych ośrodków badawczych, które składały się na Narodowe Instytuty Zdrowia (NIH). NIH był finansowanym z budżetu federalnego amerykańskim centrum badawczym. Zatrudniał najwybitniejszych naukowców w całym kraju. Ich zadaniem było rozwiązywanie największych problemów naukowych tamtych czasów. Człowiek, który wetknął nam kieliszki do rąk, był jednym z nich.

W NCI znalazłem się przez ślepy traf. Gdy jeszcze studiowałem na akademii medycznej, sądziłem, że będę kiedyś medykiem, który dzierżąc torbę lekarską, jeździ cadillakiem na wizyty domowe do swoich pacjentów, tak jak dr Azzari, lekarz, który opiekował się naszą rodziną, kiedy byłem mały. Jednak jeden z moich wykładowców poprosił mnie, abym latem został jego asystentem w Mount Desert Island Biological Laboratory (MDIBL) w Maine.

To tam zetknąłem się ze słynnymi naukowcami, mierzącymi się z największymi wyzwaniami tamtych czasów; prowadzili badania nad zwierzętami morskimi o cechach anatomicznych zbliżonych do człowieka (choć uproszczonych względem ludzkiej anatomii, a zatem dających się łatwiej badać). To właśnie tam spotkałem Dave’a Ralla, kierownika

laboratorium farmakologicznego z Narodowego Instytutu Raka. Rall wraz z innymi badaczami Instytutu Raka pracował nad wynalezieniem leków, które mogłyby być użyte w walce z rakiem. Zrobiłem na nim na tyle dobre wrażenie, że zasugerował, abym po ukończeniu akademii medycznej aplikował do NCI na stanowisko asystenta ds. badań klinicznych.

Wówczas nie brałem tego pomysłu na poważnie. Siedzieliśmy na schodach w jednej z zapyziałych bud, które służyły za laboratoria dla MDIBL i piliśmy drinki przyrządzane na bazie alkoholu ze szklanych zlewek, będących własnością tej instytucji. Przypomniałem sobie jednak o tym cztery lata później, gdy odbierałem dyplom, a wojna w Wietnamie trwała w najlepsze. Praca w charakterze stażysty na oddziale klinicznym wliczana była w okres służby wojskowej.

Skontaktowałem się z Rallem i złożyłem dokumenty na dwa stanowiska, jedno w NCI, a drugie w Narodowym Instytucie Serca. Chciałem być kardiologiem, ale rozmowa kwalifikacyjna nie poszła mi dobrze. Na szczęście, dzięki poparciu Ralla, otrzymałem posadę w NCI. Miałem farta. Na 53 miejsca aplikowało ponad 1400 osób. Problem w tym, że wcale nie interesowałem się onkologią. Uważałem po prostu, że to lepsze niż śmierć w Wietnamie. Daleko mi było do entuzjazmu.

Przyjęcie, o którym mowa, było jedną z corocznych imprez organizowanych przez Ralla. Większość stażystów pracowała wyłącznie na oddziałach, z pacjentami. My dwaj, Bob Rubin i ja, byliśmy też zaangażowani w laboratorium Ralla, starając się wynaleźć potencjalne leki przeciwnowotworowe. Pewnie dlatego byliśmy jedynymi klinicystami, których zaproszono tego wieczoru. Rubin nie mógł się pojawić, miał inne plany. Żałowałem, że ja także jakichś nie miałem. Obawiałem się rozmów z ludźmi, których nazwiska znałem z artykułów publikowanych w prestiżowych czasopismach naukowych. Sądziłem, że ta sytuacja mnie przerośnie, w szczególności, że trzymałem w ręku wypełniony po brzegi kieliszek martini.

Mary Kay i ja zrobiliśmy kilka nieśmiałych kroków za drzwiami wejściowymi i stanęliśmy tuż za przedsionkiem, żeby lepiej przyjrzeć się naszemu otoczeniu. Tom Frei[1] – szef pionu medycznego nadzorujący oddziały onkologiczne i jeden z moich szefów – szybkim krokiem przeszedł przez główne pomieszczenie. Mierząc niemal dwa metry wzrostu,

przedstawiał sobą imponujący widok. Na barkach dźwigał kobietę, w której rozpoznałem laborantkę techniczną. Miała spódnicę zarzuconą na głowę i kopała się po nogach. Edie Rall, żona Dave'a, tańczyła tuż obok niego, boso. Była na tyle przytomna, by zauważyć, że jesteśmy cali w nerwach. „Rozluźnijcie się" – zawołała, podrygując obok nas.

„Przychodzenie tutaj chyba nie było dobrym pomysłem" – szepnąłem do Mary Kay.

Wówczas zadzwonił dzwonek do drzwi. Do domu wszedł Gordon Zubrod wraz z żoną, Kay. Zubrod był w NCI dyrektorem ds. klinicznych, a więc szefem nas wszystkich. Był niesłychanie przywiązany do konwenansów. Zawsze nosił czarny garnitur, wiązał krawat i codziennie chodził do kościoła. Nigdy nie widziałem, aby okazywał emocje, ani żeby podnosił głos.

Gdy Zubrodowie weszli do pokoju, nagle zrobiło się cicho. Cisza wciąż panowała, gdy mieszali się z tłumem. Kwadrans później już ich nie było. Dopiero gdy wyszli, ponownie podniosła się wrzawa.

Po drugiej stronie pokoju zobaczyłem Jaya Freireicha. Przyglądałem się, jak ten pokaźnej postury człowiek opiera się o stół jadalny Ralla. Freireich, kolejny z moich szefów z oddziału, mierzył ponad metr osiemdziesiąt, ale był dość zwalisty. George Canellos, mój współpracownik mający dar do wymyślania śmiesznych przydomków, już pierwszego dnia, spojrzawszy na Freireicha, nazwał go, używając w zabawny sposób niemieckiego akcentu, Obersturmbannführerem Freireichem. „Brakuje mu tylko buciorów z cholewami" – wyszeptał. Gdy Freireich oparł się, stół pękł, a wszystkie kieliszki z hukiem wylądowały na podłodze.

„Może powinniśmy już iść" – powiedziałem do Mary Kay.

Rall, Freireich, Frei i Zubrod byli ludźmi, dla których wówczas pracowałem. Należeli do ścisłej elity pionierów w dziedzinie walki z rakiem. Posługiwali się w tej walce lekami, a ściślej mówiąc i chemioterapią, więc z braku lepszego określenia nazywani byli chemioterapeutami. W środowisku lekarzy, nawet tych, którzy leczyli raka, darzeni byli pogardą.

W 1963 roku istniały tylko dwa powszechnie akceptowane sposoby leczenia raka: naświetlanie i operowanie. Narzędzia te były skuteczne jedynie w leczeniu guzów litych, takich jak nowotwory tkanki nabłonkowej [*carcinoma*], które rozwijają się w organach wewnętrznych, oraz mięsaków

[*sarcoma*], czyli nowotworów, które usadawiają się w kościach, w tkance chrzęstnej, tłuszczu, mięśniach, naczyniach krwionośnych i innych rodzajach tkanki łącznej, w tym podporowej [*supportive tissue*]. Były one jednak bezużyteczne w przypadkach, w których doszło do przerzutów, zwłaszcza gdy choroba zaatakowała krew i układ immunologiczny – czyli na przykład w walce z białaczką i chłoniakiem, będącymi nowotworami komórek, które zwykle krążą po organizmie. W rezultacie przeżywalność na poziomie pięciu lat dla wszystkich rodzajów raka, w skali całego kraju, dotyczyła zaledwie 37 proc. pacjentów. Ci, którym się to udało, byli małą grupką szczęśliwców, których nowotwory zostały zdiagnozowane, zanim zdążyły się rozprzestrzenić.

Choć około 90 proc. kobiet z rakiem piersi zdawało się cierpieć na chorobę o charakterze lokalnym [*localized disease*] – czyli nowotwór nierozprzestrzeniony – jedynie 40 proc. z nich udawało się wyleczyć przez chirurgię i naświetlania. U reszty komórki rakowe krążyły po krwiobiegu już wówczas, gdy były operowane. Oznaczało to nieunikniony nawrót. Chirurdzy operowali dwie trzecie nowych przypadków raka płuc – reszta była uznawana za nieoperacyjne – ale do zdrowia wracało jedynie 6 procent. Połowa pacjentów z rakiem trzustki była operowana, ale odsetek wyleczonych wynosił zaledwie 2 procent. Większość cierpiących na raka jelita grubego poddawana była leczeniu chirurgicznemu, ale wyleczyć dawało się jedynie jedną trzecią.

Chirurdzy starali się poprawić odsetek przeżywalności chorych poprzez zwiększanie zakresu operacji, co było praktyką zainspirowaną przez Williama Halsteda, słynnego chirurga i jednego z założycieli Johns Hopkins School of Medicine[2]. To Halsted w 1894 roku opracował technikę operacyjną polegającą na usunięciu gruczołu piersiowego, węzłów pachowych po chorej stronie oraz mięśnia piersiowego większego i mniejszego – *en bloc*, czyli w całości.

Halsted nazywał tę procedurę radykalną mastektomią. Sądził, że komórki nowotworowe rozprzestrzeniają się jak żołnierze maszerujący w jednym szeregu, dokonując inwazji na najbliższe otoczenie. Liczył, że wyprzedzi raka, usuwając tkankę, która znajduje się na jego drodze. W swoim oryginalnym artykule opisującym tę procedurę, Halsted przekonywał nawet do usuwania głowy kości ramiennej po stronie chorej piersi, *en bloc* – czyli w całości, jeśli tylko chirurg uzna, że nowotwór mógł przedostać się i tam.

Procedura Halsteda zasługiwała na swoje miano. Rzeczywiście była radykalna. Kobieta, którą poddano operacji, pozostawała z cienką warstwą przeszczepionej skóry w miejscu piersi. Przez skórę wyraźnie widać było żebra. Usunięcie tak dużej ilości tkanki wiązało się też z zablokowaniem odpływowych kanałów limfatycznych [*drainage path for lymph channels*] – małych, niemalże niewidzialnych naczyń, których zadaniem jest odprowadzanie nadmiaru płynu z organów, przepychanie ich przez węzły chłonne, a następnie ponowne wprowadzanie do krwiobiegu. W miejscu, gdzie limfa nie mogła być prawidłowo rozprowadzana, tworzył się obrzęk limfatyczny pod postacią spuchniętego ramienia.

Halsted był chirurgiem o wielkiej renomie, więc usuwanie guzów *en bloc* stało się standardem dla wszystkich operacji związanych z rakiem. Lekarze to właśnie nazywali „chirurgią onkologiczną".

Procedura ta, w odniesieniu do nowotworów głowy i gardła, polegała na usunięciu guza, węzłów chłonnych, mięśni podgnykowych szyi, części żuchwy (co niezwykle utrudniało mówienie, żucie i połykanie), a także – gdy było to konieczne – języka. Nazwano ją „commando operation". Zaproponował ją słynny chirurg Hayes Martin. Była to najbardziej okaleczająca operacja, jaką kiedykolwiek wymyślono. Pacjenci, którzy ją przeszli, nosili na twarzach specjalne zasłony, które ukrywały ich oszpecone głowy.

W odniesieniu do jelit i odbytu „chirurgia onkologiczna" oznaczała permanentną kolostomię[3]. W przypadku kończyn, np. nowotworów kości w nodze, wiązało się to z radykalną amputacją; czasem nawet z usunięciem kości udowej lub usunięciem połowy miednicy (po stronie dotkniętej rakiem). W przypadku raka trzustki mieliśmy do czynienia ze sposobem operowania Whipple'a polegającym na usunięciu trzustki, żołądka, dwunastnicy, śledziony oraz pobliskich węzłów chłonnych.

Nowotwory szyjki macicy, według pomysłu Wertheima, operowało się, usuwając całą miednicę. Skutkowało to nie tylko kolostomią, ale również zmianą kierunku przepływu moczu.

Dążąc do udoskonalenia radykalnej mastektomii Halsteda, niektórzy chirurdzy posunęli się jeszcze dalej i opracowali superradykalną mastektomię, która polegała na otwarciu klatki piersiowej i usunięciu także węzłów z okolicy tętnicy piersiowej wewnętrznej.

Kiedy byłem studentem akademii medycznej, bardzo popularny był czarny humor związany z tego rodzaju operacjami. Żartowaliśmy, że jeśli chirurg nie wie, który kawałek pacjenta ma posłać patologowi, powinien być to ten, który nie mruga oczami.

Kiedy dostałem się do NCI w 1963 roku, Al Ketcham, ordynator oddziału chirurgicznego, wywiesił na ścianie takie oto motto: „Jeśli nie możesz iść szerzej, idź głębiej”.

Podobnie było w dziedzinie radiologii. Ona również zaczęła rozwijać się pod koniec XIX wieku, po tym, jak Maria Skłodowska-Curie i Piotr Curie odkryli rad, a Wilhelm Röntgen – nowy typ promieniowania X. Promienie te zostały najpierw wykorzystane do diagnozowania złamań, jako że można było przy ich użyciu uwidocznić wyraźnie rozłączone części kości. Lampy rtg o niskim napięciu elektrycznym wykorzystywało się do tworzenia obrazu fluoroskopowego o charakterze żywych promieni X, które przeszywały ciało i na ekranie fluoroscencyjnym dawały obraz w czasie rzeczywistym. Pozwoliło to lekarzom lepiej badać organy. Technika ta została następnie wykorzystana do wykrywania płynów w klatce piersiowej – powszechnego symptomu gruźlicy (w tamtych czasach szalała ona na świecie).

Podjęcie próby zastanowienia się na tym, czy promieniowanie rentgenowskie w wysokich dawkach może mieć wpływ na nowotwory, nie wymagało wizjonerstwa. Okazało się, że jonizowane cząsteczki, które powstają w chwili, gdy promienie rentgenowskie uderzają w tkankę, mogą uszkadzać komórki, a nawet zabijać je poprzez rozbijanie łańcuchów DNA raka.

Głębokość penetracji promienia X zależy od energii samego promienia, która wynika z napięcia elektrycznego emitującego go urządzenia. Pierwsze maszyny dysponowały napięciem kilowoltu (tysiąca elektronowoltów) i emitowały niskoenergetyczne promieniowanie rentgenowskie. Niestety, lwia część dawki w ogóle nie przebijała skóry, a przy większym napromienianiu koniecznym do zniszczenia guza dochodziło do ciężkich poparzeń skóry pacjenta. Literatura medyczna z lat 20. i 30. jest pełna postulatów, by zaprzestać terapii onkologicznej poprzez naświetlania z racji jej nazbyt wysokiej szkodliwości dla organizmu.

Radioterapia wymaga dużej zręczności. Naświetlanie w odpowiedniej dawce zabije każdą znaną komórkę rakową. Jednakże trzeba zdawać sobie

sprawę, że promienie, penetrując nowotwór, jednocześnie penetrują zdrową tkankę, a ta także posiada skończoną wytrzymałość na napromienianie. Przy pewnych dawkach ulega zniszczeniu. Tolerowane napromienianie jest różne dla różnych typów tkanki. Żeby naświetlanie było skuteczne, guz nowotworowy musi zostać napromieniony taką dawką, która nie dokona ciężkich zniszczeń w otaczającej go tkance.

Choć zaletą naświetlania jest to, że można je precyzyjnie nakierować, ta metoda dzieli z chirurgią pewną słabość. Jeśli kilka komórek ucieknie spod skalpela i przetrwa, pacjent nie wyzdrowieje (chyba że podjęte zostanie dalsze leczenie). Jeśli komórka rakowa znajdzie się choćby milimetr poza obszarem napromienienia, przeżyje i będzie się dalej dzielić.

W późnych latach 50. wymyślono bomby kobaltowe (kobaltrony), wysokoenergetyczne maszyny dysponujące napięciem elektrycznym rzędu miliona elektronowoltów[4]. Urządzenia te umożliwiały prowadzenie naświetlań, które oszczędzały skórę, niszcząc sam nowotwór. Po tym odkryciu zaczęto powszechnie stosować naświetlanie jako terapię onkologiczną.

Pacjentki chore na raka szyjki macicy otrzymywały pełne dawki radioterapii, które nie naruszały dróg moczowych. Kobiety chore na raka piersi mogły być poddawane naświetlaniu pooperacyjnemu, a cienkie warstwy przeszczepionej skóry pozostawały nienaruszone.

Kiedy, pomimo dynamicznego rozwoju tej dziedziny, okazało się, że radioterapia już nie zwiększa odsetka wyleczeń, radioterapeuci poszli tą samą drogą, co wcześniej chirurdzy: zaczęli uderzać w normalną tkankę, coraz mocniej i na coraz większej powierzchni. Albo pacjentom po bardzo rozległych operacjach (np. radykalnej mastektomii) przepisywali pełne dawki radioterapii, zatruwając ich w efekcie, a przy tym nie zwiększając ich szans na zwalczenie choroby.

Agresywność tych procedur zrodziła się z frustracji. Niezależnie od ilości wyciętej lub naświetlonej tkanki, odsetek przeżywalności wśród chorych na raka utrzymywał się na stałym poziomie od połowy lat 50. Problem komórek, które wywędrowały z pierwotnego guza, stanowił duży kłopot. Był głównym problemem onkologii.

W czasach, gdy podjąłem pracę w NCI, było już jasne, że nowotwór rozprzestrzenia się poprzez krwiobieg i układ limfatyczny, nie zaś w linii prostej w okolicznej tkance, jak sugerował Halsted. Potrzebowaliśmy

inteligentnej broni, zdolnej wytropić znajdujące się w naczyniach krwionośnych i przewodach limfatycznych zbiegłe komórki rakowe. I zabić je.

Sposób, w jaki Frei, Freireich i Rall posługiwali się lekami, nie był zjawiskiem bez precedensu. Już w 1907 roku wielki niemiecki chemik Paul Ehrlich[5] testował na królikach chorych na syfilis skuteczność pewnych substancji chemicznych w zwalczaniu chorób zakaźnych. Rozważał prowadzenie podobnych badań nad nowotworami, brakowało mu jednak wiary w powodzenie tego projektu. Do tego stopnia, że nad drzwiami swojego laboratorium wywiesił napis: „Porzućcie wszelką nadzieję, którzy tu wchodzicie". Inni lekarze, poszukując sposobów na walkę z białaczką czy chłoniakami, testowali roztwór arszeniku, nazywany roztworem Fowlera.

Koncepcja ta odżyła w 1943 roku, kiedy amerykański Urząd ds. Badań Naukowych i Rozwoju [*U.S. Office of Scientific Research and Development*] postanowił zainwestować w rozwój środków mających stanowić przeciwwagę dla śmiertelnych gazów bojowych użytych ze straszliwym skutkiem na polach bitewnych I wojny światowej. Instytucja ta antycypowała kolejną globalną wojnę i chciała udoskonalić metody obrony. Dr Milton Winternitz, chemik z Uniwersytetu Yale, który w czasie I wojny światowej zajmował się bronią chemiczną, został poproszony o prowadzenie badań nad fosgenem oraz innymi toksycznymi związkami i ich działaniem.

Winternitz natomiast wciągnął Alfreda Gilmana i Louisa Goodmana, farmakologów z Yale, do prowadzenia badań nad iperytami azotowymi, płynną pochodną gazu fosgenowego, który mógł być podawany także dożylnie.

Gilman i Goodman podawali iperyt azotowy królikom i stwierdzili, że są silnie toksyczne – zabijają komórki w szpiku kostnym i węzłach chłonnych. Przyszło im do głowy, że w odniesieniu do pewnych rodzajów raka, takich jak np. chłoniak, który zagnieżdża się w układzie limfatycznym, może to być dobre zjawisko. Gdy zaczęli podawać iperyt azotowy myszom, którym wszczepiano komórki rakowe, zauważyli, że nowotwór rzeczywiście znika. Kolejnym, bardzo trudnym, krokiem było więc podanie iperytów azotowych człowiekowi.

Gilman i Goodman znaleźli idealnego kandydata do swej próby. Był to mężczyzna figurujący w kronikach medycznych jako JD, czterdziestosześcioletni imigrant z Polski, który pracował w fabryce łożysk kulkowych w środkowej części stanu Connecticut. Był pacjentem Gustafa Lindskoga, wówczas adiunkta chirurgii na Uniwersytecie Yale.

W sierpniu 1940 roku JD zaczął odczuwać dyskomfort w okolicach gardła. Został poddany tonsillektomii[6]. W grudniu męczył go ból szczęki; usunięto mu więc ząb w nadziei, że to zniweluje dolegliwość. Tak się jednak nie stało. W końcu lekarze zdiagnozowali chłoniaka.

Lekarze skierowali go do New Haven Hospital, obecnie Yale-New Haven Hospital. Jego guz miał wówczas rozmiary piłki do softballa. Dokumenty medyczne stanowiące historię choroby JD wskazują, że guz był tak duży, iż pacjent prawie w ogóle nie był w stanie otwierać ust.

JD został poddany standardowej w tamtych czasach terapii, czyli 16 dawkom teleterapii [*external beam radiotherapy*]. Okazała się skuteczna. Komórki nowotworowe na szyi i na obojczyku prawie całkowicie zniknęły. Biopsja pozostałości po guzach nowotworowych wykazała martwicę, co było znakiem, iż komórki rakowe umierają. Lekarze sądzili, że udało im się wyleczyć pacjenta.

Rak wszelako powrócił, i to w ciągu 8 miesięcy. JD ponownie został poddany naświetlaniom. Tym razem jednak nowotwór nie odpowiedział. W dokumentacji medycznej czytamy, że JD stracił na wadze, miał trudności z mówieniem i przełykaniem, gdyż guzy zniekształcały mu gardło. Nowotwór tak mocno wżarł mu się w szyję i klatkę piersiową, iż chory musiał obracać całe ciało, by móc spojrzeć w jedną lub drugą stronę.

Notatki lekarza prowadzącego brzmiały ponuro: „W chwili obecnej sytuacja pacjenta jest całkowicie beznadziejna”. Zalecał on, aby pacjenta przyjęto do szpitala, gdyż „koniec wydaje się bliski”.

To właśnie w tamtym momencie Gilman i Goodman musieli dotrzeć do doktora Lindskoga, ponieważ w jednej z notek z tego okresu czytamy, iż ma on zamiar badać możliwość leczenia JD jedną z nowych „substancji chemicznych, toksycznych dla komórek limfatycznych [*lymphocidal*]”. Nie mógł jednoznacznie wskazać na ów lek – podobny do gazu musztardowego iperyt azotowy. Był on potajemnie badany w celach wojskowych. Ale to ten związek chemiczny miał na myśli.

27 sierpnia 1943 roku JD otrzymał pierwszych dziesięć dziennych dawek „syntetycznej substancji chemicznej toksycznej dla limfocytów”. Czwartego dnia kuracji poczuł się lepiej, zaczął normalnie spać i jeść. Trzydziestego pierwszego dnia guz zniknął w całości.

Istniały jednak pewne skutki uboczne leczenia. Szesnastego dnia ostro spadła u JD liczba białych krwinek. Dwudziestego piątego dnia potrzebował już transfuzji. Trzydziestego czwartego dnia skutki uboczne zaczęły się nawarstwiać. Pacjent dostał gorączki i ataków kaszlu, a liczba krwinek białych ponownie spadła.

Czterdziestego dziewiątego dnia po rozpoczęciu terapii doznał potężnego nawrotu choroby. Pięć dni później otrzymał kolejną trzydniową terapię „killerami limfocytów” i doświadczył krótkotrwałej poprawy. Siedemnaście dni później zaczął trzecią, sześciodniową kurację tymi lekami. Jednak rak już nie reagował.

Dziewięćdziesiąt sześć dni po rozpoczęciu leczenia „limfocidinem” JD zmarł wskutek sepsy – potężnego zakażenia – oraz dokuczliwych konsekwencji guzów, które ponownie wyrosły na jego szyi i klatce piersiowej.

Lekarze dowiedzieli się dwóch rzeczy: że lek działał, a jego działaniu towarzyszy silna toksyczność. Iperyt azotowy nie rozróżniał komórek rakowych od zdrowych. Wydawało się, że lekarze podali JD więcej, niż jego ciało mogło znieść, jednak nie na tyle dużo, by zwalczyć raka. Być może odstępy między kolejnymi dawkami leku były niewłaściwe.

Był to jednak kamień milowy w historii onkologii. JD był pierwszą osobą, którą poddano chemioterapii. Miliony cierpiących na nowotwór, którzy od tamtej pory zostali wyleczeni chemioterapią, mają ogromny dług wdzięczności wobec człowieka, o którym nigdy nie słyszeli.

Możliwości, które otwierały się po terapii JD, były fascynujące. Jednakże wieść o tej, mającej tak ogromny potencjał, metodzie leczenia nie dotarła do społeczeństwa (a nawet do innych onkologów) przez kolejne 4 lata. Pamiętajmy – badania objęte były tajemnicą aż do końca II wojny światowej. Ich wyniki opublikowano dopiero 24 września 1946 roku w „The Journal of the American Medical Association”. Kiedy artykuł ukazał się drukiem, wielu lekarzy było poruszonych możliwościami, które się przed nimi otwierały. Jeśli byliby w stanie dorwać komórki, które rozprzestrzeniają się z guzów i zabijać raka swobodnie krążącego po

organizmie, mogliby wyleczyć chorobę! Najsłynniejsi amerykańscy hematolodzy na poważnie zaczęli testować iperyt azotowy. We wczesnych publikacjach naukowych na ten temat wyczuwało się olbrzymi optymizm. Wszyscy sądzili, że znajdują się u progu wielkiego przełomu.

Cornelius „Dusty" Rhoads, prezydent Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases, obecnego nowojorskiego centrum onkologii Memorial Sloan Kettering Cancer Center, ogłosił: „Wkrótce wyleczymy raka".

Ekscytacja szybko ustąpiła przygnębieniu. W badaniach następujących po pierwotnym eksperymencie z JD iperyt azotowy niemal zawsze działał i przynosił częściowe efekty, niemniej nowotwór zawsze powracał, a pacjent umierał. Rozczarowanie zbierało żniwo. Ci sami hematolodzy, którzy najgłośniej trąbili, że są u progu wyleczenia raka, stali się nieugiętymi – i bardzo głośnymi – przeciwnikami stosowania tych związków chemicznych w walce z chorobą.

Dla większości badaczy i klinicystów sprawa chemioterapii była zamknięta. Już nie używano słów „chemioterapia" i „lek" w tym samym zdaniu. Wciąż stosowano ją w leczeniu paliatywnym, jednakże nawet w takich przypadkach kwestionowano tego zasadność ze względu na skutki uboczne.

Oczywiście nie wszyscy byli pesymistami. Niektórzy sądzili, że powinniśmy podjąć intensywny wysiłek badawczy ukierunkowany na wynalezienie leków, które okażą się skuteczne przeciw rakowi – tak jak to było ze specyfikami antymalarycznymi w czasie II wojny światowej. Kiedy alianci na Dalekim Wschodzie umierali na zimnicę, rząd przeznaczył stosowne fundusze, a naukowcy szybko i metodycznie odkrywali nowe leki chemiczne zdolne zwalczać malarię, takie jak atebryna czy chlorokwina. Opracowali także nowe środki owadobójcze służące zmniejszaniu populacji komarów.

Rak jednak, w odróżnieniu od malarii, nie jest jedną chorobą. Winowajcą nie jest tu pojedynczy patogen. W istocie nie mieliśmy wówczas nawet pojęcia, co go wywołuje.

Dwie wielce szacowne komisje – jedna z NCI, a druga z Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego [ACS] – przyjrzały się koncepcji przeprowadzenia zintensyfikowanych badań i zaopiniowały ją negatywnie[7]. Optymiści jednak zwyciężyli, przynajmniej w Kongresie. W 1955 roku Kongres Stanów Zjednoczonych przyznał Narodowemu

Instytutowi Raka 5 mln dolarów oraz prerogatywę ustanowienia narodowego programu badawczego mającego wynaleźć nowe leki na raka[8]. Kenneth Endicott, niepraktykujący doktor nauk medycznych, który pracował nad metabolizmem kwasu foliowego (co podówczas było gorącym tematem), został mianowany szefem nowego programu.

Program poszukiwań nowych leków na raka od samego początku ściągał krytykę badaczy, którzy domagali się pieniędzy na własne prace badawcze. Torpedowali pomysł, żeby substancje chemiczne wybierać do badań z pozoru losowo i sprawdzać ich skuteczność w zwalczaniu chorób nowotworowych. Program wkrótce stał się także obiektem żartów.

Prawda była taka, że program przynosił owoce. Endicott zawarł sprytne porozumienie z firmami farmaceutycznymi, dzięki któremu otrzymywał substancje chemiczne będące ich własnością do badania w NCI. Formuły te były nieznane z nazwy, nie wykazywano też, kto jest ich właścicielem.

Przez większość ubiegłych pięćdziesięciu lat badania nad lekami antynowotworowymi koncentrowały się na, wytypowniu zwierzęcia odpowiedniego do analizy skuteczności danego leku dla ludzi. Nie było jednak konsensusu co do typu raka. Aby pchnąć sprawy naprzód, w Narodowym Instytucie Raka zadecydowano arbitralnie, by testować skuteczność leków wobec białaczki 1210 [czyli L1210[9]]. Był to guz, który szybko rozwijał się u myszy i wydawał się imitować ludzką białaczkę.

Na mocy porozumienia podpisanego przez Endicotta, NCI badał dostarczone bezpłatnie przez producentów leki pod kątem skuteczności wobec typu białaczki L1210. Wyniki miały pozostać tajemnicą. Jeśli lek okazałby się skuteczny przeciwko rakowi, przedsiębiorstwo miało prawo pierwokupu i mogło zacząć go produkować. Jeśli nie zdecydowałoby się na to, prawo do danego leku przechodziło na NCI. W latach 60. co roku testowano ponad 60 tys. różnych substancji chemicznych. Zubrod zatrudnił Freia i Freireicha w NCI i postawił im zadanie prowadzenia badań nad wyleczeniem białaczki – jednego z najgroźniejszych nowotworów.

Białaczka jest chorobą szpiku kostnego, w którym powstają wszystkie komórki: krwinki czerwone, które przenoszą tlen i zapobiegają anemii; krwinki białe, które walczą z infekcjami, a także płytki, małe fragmenty komórek znajdujących się w szpiku kostnym, nazywane megakariocytami, sprawiające, że krew krzepnie. Dzieci z białaczką często umierały w wyniku krwotoków lub infekcji, ponieważ komórki nowotworowe

atakowały szpik kostny, niszcząc jego zdolność do produkowania nowych, zdrowych komórek krwi. Tacy pacjenci wymagali częstych transfuzji.

Obserwowanie tego było niesłychanie przygnębiające. Gdy byłem stażystą w szpitalu Uniwersytetu w Michigan, od czasu do czasu byłem wzywany do łóżek dzieci cierpiących na białaczkę. Zawsze wyglądały tak samo. Miały obrzęknięte gruczoły wokół małych szyj i twarzy, ich ciała były spuchnięte od wysokich dawek kortyzonu – sterydu, który zatrzymywał wodę w organizmie. Ich skórę pokrywały siniaki, bo brakowało im płytek krwi. Z ust i dziąseł ciekła im krew. Dzieci miały częste krwotoki do układu pokarmowego; wymiotowały krwią i doskwierały im krwotoczne biegunki. Oddziały chorych na białaczkę były krwawymi miejscami.

Nas, stażystów, nieustannie wzywano do poprawienia wlewu dożylnego[10], który zatkał się, bo nadużywane naczynie krwionośne zapadło się. To nie była łatwa praca. Gdy staraliśmy się znaleźć jakąś dobrą żyłę na rączkach i nóżkach tych dzieci i wbić igłę, krew tryskała pod ciśnieniem. Działaliśmy po omacku. Dla dziecka oznaczało to bycie nakłuwanym kilka razy z rzędu. Dla lekarza – sprawianie dodatkowego bólu cierpiącemu maluchowi. Było to niesłychanie brutalne.

Pewnej nocy wezwano mnie do pokoju dziesięcioletniej dziewczynki. Jej żyły były zapadnięte, a ciało spuchnięte, posiniaczone i obolałe. Była ładnym dzieckiem o dużych, smutnych, brązowych oczach. Wlew dożylny był zapchany, musiałem dostać się do innej żyły. Przedstawiłem się, przemyłem dziewczynce ramię wacikiem nasączonym alkoholem, wziąłem igłę. Zauważyłem, jak dziecko się kuli. Wkłułem się szybko w naczynie. Miałem farta. Oceniając jej reakcję, można uznać, że była to pierwsza igła od dłuższego czasu, która nie sprawiła jej bólu. Na jej twarzy pojawił się szeroki uśmiech.

„Poczekaj” – powiedziała, gdy przyklejałem kaniulę do jej nadgarstka. Sięgnęła do komódki przy łóżku, wzięła monetę pięćdziesięciocentową i podała mi ją. „Za to, że tak dobrze ci poszło” – powiedziała. Niemal się rozpłakałem. Liczyłem, że zobaczymy się jeszcze, choć nie miałem pewności, czy kolejnym razem będę miał tyle samo szczęścia przy wkłuwaniu się w jej żyły. Jednak nie mieliśmy już okazji się spotkać. Zmarła kilka dni później. Jej obraz mocno wbił mi się w pamięć. Często

myślę o niej i jej pokoju wypełnionym pluszakami. Z takim zresztą wspomnieniem w głowie przybyłem do NCI.

W pracy badaczy objawiło się kilka jasnych punktów. Dwóch naukowców – Sidney Farber, patolog dziecięcy z Uniwersytetu Harvarda, oraz Arnold Welch, farmakolog z Uniwersytetu Yale – zauważywszy, że kwas foliowy pobudza produkcję białych krwinek, uznali, że antyfoliany, czyli związki chemiczne hamujące działanie kwasu foliowego, mogą być przydatne w leczeniu białaczki. Pomogli opracować dwa leki będące antywitaminami kwasu foliowego (należące do grupy antymetabolitów ze względu na to, iż ingerowały w proces metaboliczny komórek).

W 1948 roku Farber wykazał, że te dwa leki, aminopteryna i metotreksat, wywoływały krótkotrwałą odpowiedź u dzieci cierpiących na białaczkę. Choroba łagodniała, a w niektórych przypadkach znikała wraz z objawami. Odpowiedź jednak nie była długotrwała. Wszyscy pacjenci Farbera umierali po kilku kolejnych tygodniach lub miesiącach[11].

W tamtych czasach otrzymano także syntetyczny kortyzon – hormon produkowany w sposób naturalny przez każdy organizm[12]. Wykorzystywano go początkowo do walki z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Ów hormon także wywoływał krótkotrwałą odpowiedź w leczeniu białaczki. Był łatwiejszy w użyciu niż antywitamina kwasu foliowego, ponieważ nie zaburzał obrazu morfologicznego krwi. Codzienne przyjmowanie go dawało skutki uboczne jak w przypadku zespołu Cushinga, choroby spowodowanej nadprodukcją kortyzonu w nadnerczach. Twarz pacjenta puchła, pojawiały się siniaki, osłabienie kośćca i częste zakażenia wynikające z osłabienia układu odpornościowego. Z tego powodu kortyzonu używano w dużych dawkach jedynie u dzieci znajdujących się u progu śmierci[13].

W 1951 roku George Hitchings, lekarz, który postanowił zostać chemikiem, i jego technolog Trudy Elion, opracowali dwa kolejne antymetabolity: merkaptoturynę i tioguaninę. Leki te, podobnie jak i inne, były podawane po jednym naraz w małych dawkach, aby uniknąć skutków ubocznych związanych z zatruciem organizmu. One również dawały jedynie chwilowe odpowiedzi[14].

Ostateczny rezultat był zawsze taki sam. Dzieci umierały. Białaczka oznaczała wyrok śmierci, męczarnię dla cierpiących na nią dzieci, ich rodziców oraz dla lekarzy, którzy musieli patrzeć na gasnących małych

pacjentów, ze świadomością, że ich starania nie przyniosą żadnych skutków.

W takiej atmosferze Frei i Freireich ogłosili, iż chcą wykorzystywać chemioterapię do leczenia białaczki dziecięcej. Wzbudziło to falę szyderstwa, ponieważ wszyscy sądzili, że jest to niemożliwe. Oni jednak wpadli na pomysł jeszcze bardziej radykalny niż podawanie toksycznych leków dzieciom leżącym na łożu śmierci. Postanowili łączyć leki, to znaczy podawać im je po dwa lub więcej naraz. Środowisko medyczne było oburzone. Panowała zasada, że podawanie więcej niż jednego leku naraz to oznaka niedbałości. Serwowanie więcej niż jednego wysoce toksycznego leku, i to cierpiącym dzieciom, było absolutnym skandalem.

Zubrod poprosił o pomoc swojego przyjaciela, Howarda Skippera. Skipper był wysokim i krzepkim facetem, o wysokim głosie, mówiącym z południowym akcentem, przeciągającym samogłoski. Początkowo myślałem, że pracował w Instytucie Raka, ponieważ wydawało się, że zawsze jest na miejscu. W rzeczywistości dojeżdżał co tydzień z Alabamy.

Skipper był biomatematykiem w Southern Research Institute, zakontraktowanym przez NCI do pomocy w poszukiwaniu środków przeciwrakowych w ramach opracowanego tam modelu: skuteczność i bezpieczeństwo potencjalnych leków badano na myszach z białaczką L1210. Nie mogliśmy przecież wziąć prosto z laboratorium lekarstwa, choćby i obiecującego, i podać go człowiekowi. Najpierw trzeba było je przebadać na zwierzętach i zdobyć dowody uzasadniające ryzyko dalszego testowania leku na ludziach. Specyfik nie mógł być nazbyt toksyczny także dla zwierząt.

Bardzo łatwo było wywołać białaczkę u wykorzystywanej do badań rasy myszy CDF1 poprzez wstrzyknięcie komórek białaczki L1210. Mysz była dobrym obiektem badawczym, ze względu na w pełni przewidywalny tok choroby. Pierwszego dnia myszy podawano pewną liczbę komórek L1210. Jeśli nie rozpoczęto terapii, mysz umierała dokładnie 9 dni później. Mysz trzeba było poświęcić, by zajrzeć do jej wnętrza i pobrać komórki rakowe z jej brzucha (do którego komórki białaczki L1210 zostały wstrzyknięte i rosły), a następnie policzyć je.

Znając te dwie informacje – liczbę komórek białaczki na początku oraz w chwili śmierci myszy – Skipper mógł skalkulować, ile komórek białaczki namnożyło się w toku choroby, od jej początku do końca. Następnie,

podawszy myszom, którym implantowano komórki L1210, dawkę leku, ponownie liczył liczbę komórek w ich organizmach w chwili śmierci. Stwierdzał tym samym, ile komórek lek zdołał zabić. Skipper eksperymentował dokładnie w tym samym czasie, gdy swe badania w NCI prowadzili Frei i Freireich. Najpierw podawał myszom po jednym leku naraz – i sprawdzał, który jest skuteczny. Później, stosował dany lek w połączeniu z innym, by zweryfikować ostateczną liczbę komórek chorobotwórczych zniszczonych przez lek podany pojedynczo, i przez lek podany w połączeniu z innym. W ten sposób zyskał wiedzę, jakie dawki podawać i kiedy, aby zabić jak największą liczbę komórek rakowych przy zachowaniu szpiku kostnego myszy. Jego praca stanowiła poligon doświadczalny dla tego, co się działo na oddziale chorób układu krwiotwórczego. Skipper sam siebie nazywał mysim doktorem Instytutu Raka.

Wnioski Skippera były następujące: jeśli wykorzystamy pieczołowicie dobraną kombinację leków i będziemy podawać je zgodnie ze skomplikowanym harmonogramem opracowanym na podstawie informacji pozyskanych w badaniach nad rozrostem komórek L1210 u myszy, wyleczymy mysz z białaczki[15].

Między Skipperem, Southern Research Institute i Narodowym Instytutem Raka trwała gorąca wymiana informacji. Frei i Freireich eksperymentowali na pacjentach, a Skipper – na myszach. Po pięciu latach prób i błędów Frei i Freireich opracowali terapię nazywaną VAMP, stanowiącą kombinację różnych leków. Chcieli wypróbować ją na dzieciach. Kuracja swą nazwę otrzymała od zestawienia nazw czterech związków chemicznych:

V – od winkrystyny [*vincristine*], którą wyizolowano z rośliny o nazwie *Vinca rosea*, czyli katarantusa różowego. Firma farmaceutyczna Eli Lilly and Company testowała ją w charakterze leku na cukrzycę, ale odkryła, że ów specyfik ma właściwości przeciwrakowe i udostępniła je NCI.

A – od ametopteryny, chemicznej nazwy metotreksatu (trzeba samogłosek, żeby skrót dobrze brzmiał).

M – od innego antymetabolitu, merkaptoturyny.

P – od pochodnej kortyzonu – prednizonu.

Nie byłem pewien, czy ci naukowcy są maniakami czy geniuszami. Większość starszych stażem lekarzy pracujących w Narodowych Instytutach Zdrowia od początku obstawała przy tym pierwszym. Co środę na tarasie Instytutu Raka odbywały się wielkie zebrania personelu szpitalnego, na których badacze stawali na podium i omawiali efekty swych prac. Ich współpracownicy słuchali i starali się dawać pomocne uwagi. Kiedy na podium stawali Frei i Freireich, dyskusja zamieniała się w rzeź. Gdy przemawiali, niektórzy lekarze krzyczeli. „To jest rynek z mięsem! Sklep mięsny!”. Wielokrotnie byłem tego świadkiem. Frei i Freireich ignorowali ich, ale oglądanie tego było zawstydzające i szokujące. Nigdy wcześniej nie widziałem, aby lekarze zachowywali się w ten sposób w stosunku do siebie. Sprawiło to, że my, klinicyści, zaczęliśmy się zastanawiać, czy to, co robimy, w ogóle ma sens. Czy postępujemy słusznie, czy też jesteśmy wspólnikami ludzi, których zachowanie było uznawane przez innych lekarzy za nieetyczne. Skąd mieliśmy to wiedzieć? I jak powinniśmy się zachowywać?

Siedziba Narodowych Instytutów Zdrowia znajdowała się na niespełna czterystu metrach kwadratowych ziemi, gdzieniegdzie porośniętej drzewami, na przedmieściach miasta Bethesda w stanie Maryland. Przez swoje przepastne trawniki i skupiska trzy- i czteropiętrowych ceglanych budynków laboratoryjnych przypominała raczej kampus uniwersytecki niż szpital. Jej centralną część stanowił ośrodek kliniczny, czternastopiętrowy budynek z czerwonej cegły wznoszący się wysoko ponad laboratoria.

Każde piętro było podzielone wzdłużną, masywną ścianą. Po jednej stronie mieściły się laboratoria, po drugiej – pomieszczenia dla pacjentów. Główny korytarz, na który wychodziły windy, łączył te dwie części. Bliskość laboratoriów i oddziałów z pacjentami była rzeczą niespotykaną dla szpitali, ale koncepcją NIH było zbliżenie badaczy i chorych w celu szybszego i sprawniejszego przekuwania nowych idei na innowacyjne terapie.

Większość pracowników klinicznych wywodziła się z najbardziej prestiżowych akademii medycznych w kraju należących do uniwersytetów Yale, Harvarda i Duke’a. Otrzymanie takiej posady wymagało poparcia znanego profesora pracującego na którejś z tych uczelni. Moja szkoła, przy Uniwersytecie Jerzego Waszyngtona, należała wprawdzie do tej ligi, ale ja miałem poparcie Ralla.

Większości moich kolegów poradzono, by trzymali się z dala od Freia i Freireicha. (Co było zresztą interesującym zaleceniem, jeśli wziąć pod uwagę, że mieli oni być ich szefami.) Powodem miało być to, że doktorzy Frei i Freireich robili coś zwariowanego, a być może nawet nieetycznego. W domyśle więc mogli złamać obiecujące kariery młodych medyków. Gdy stażyści wkraczali w drugi rok pracy w Instytucie, zachęcano ich do zmiany miejsca odbywania stażu; mieli szeroki wybór laboratoriów, w których mogli pracować. Nadto, choć Frei był uważany jedynie za ekscentryka, Freireich był uznawany za porządnie szurniętego.

Podczas naszego pierwszego spotkania odniosłem wrażenie, że Freireich zdawał sobie sprawę z krążących o nim nieprzychylnych opinii. Wyglądał, jakby chciał nas przekonać do siebie. Rozmawiał z nami bez przerwy. Wyglądało to tak, jakby był przyzwyczajony do tego, iż przerywa mu się pracę, i jakby chciał się upewnić, że za jednym razem opowie nam wszystko, co powinniśmy wiedzieć.

Następowało właśnie oficjalne przekazanie pacjentów, którymi zajmowali się stażyści z poprzedniego roku. Każdy z nas „dziedziczył” po około pięćdziesięciu chorych, za których miał przejąć odpowiedzialność. Dodatkowo mieli nam zostać przyporządkowywani nowi pacjenci, na bieżąco przyjmowani do Instytutu. Mieliśmy być dla nich stażystami, rezydentami, doktorami nauk medycznych i lekarzami pierwszego kontaktu w jednym. Większość tych kuracjuszy cierpiała na schorzenia, o których prawie nigdy nie słyszeliśmy podczas naszych studiów lub podyplomowego stażu.

W trakcie procesu przekazywania nam pacjentów, jeden z pracowników klinicznych z ubiegłorocznej praktyki wziął nas na bok. Chciał udzielić nam kilku informacji i miał nadzieję, że posłuchamy jego rad. „Faceci, dla których będziecie pracować, są naprawdę źli” – powiedział. Człowiek ów z dumą oznajmił nam, że przewodził buntowi pracowników przeciwko personelowi medycznemu z pracowni guzów litych, w szczególności przeciwko Paulowi Carbone’owi, głównemu lekarzowi na oddziale, którego opisał jako niebywale niekompetentnego. Potem zaczął się chwalić, że robił obchody, siedząc w wózku inwalidzkim. W surowym i sformalizowanym medycznym świecie było to szokujące. Podczas porannego obchodu grupa lekarzy przypisana do danego oddziału prezentowała przed starszymi kolegami nowe przypadki i wybrane zagadnienia z nimi związane. Zgodnie

z zasadami panującymi w NIH, wszyscy ubrani byli w czyste białe fartuchy, koszule i krawaty. Grupa medyków zbierała się i zatrzymywała za każdym razem przed wejściem do sali chorych. Młodszy lekarz referował dany przypadek lekarzowi prowadzącemu, a następnie cała grupa wchodziła do sali i zbierała się wokół łóżka chorego. Lekarz prowadzący zadawał pacjentowi kilka pytań i wykonywał rutynowe dla danego przypadku czynności, np. sprawdzał węzły chłonne lub wątrobę. Następnie cała grupa przechodziła dalej. Siadanie na łóżku, nieformalny strój, brak krawata, zabrudzony fartuch czy dowcipkowanie w trakcie obchodu – to wszystko uznawane było za załamanie protokołu. Było niedopuszczalne. Steve, pracownik kliniczny, który stanął na czele ubiegłorocznej rewolty, regularnie pojawiał się w pracy w zwykłych ubraniach, siadał na wózku inwalidzkim i jeździł nim od drzwi do drzwi, jawnie kpiąc sobie z przyjętych zasad i prowokując Carbone’a do reakcji. Czynił mu tym samym afront, którego nie tolerowano by w żadnej instytucji skupiającej klinicystów. A jednak Carbone to ignorował.

Inny z pracowników klinicznych z tamtego rocznika był tak udręczony tym, co obserwował na oddziale, że pewnego dnia po prostu odmówił współpracy. Najwyraźniej zapomniał, że pracowaliśmy w służbach mundurowych. Walczyliśmy na szczególnym polu walki. Odmowa wykonania służby na oddziale szpitalnym nie wchodziła w rachubę. Na kolejne dwa lata został przeniesiony na Alaskę i skierowany do pracy na kutrze patrolowym.

Ja zacząłem mój staż w pracowni guzów litych, a Bob Rubin został przydzielony do zespołu specjalizującego się w leczeniu białaczki. Rubin, który studiował neurochirurgię, nie czuł się na siłach, by zajmować się dziećmi cierpiącymi na ten rodzaj nowotworu. Starsza kadra lekarzy zgodziła się z tym. W związku z tym, poza zadaniami w pracowni guzów litych, przydzielono mi też obowiązki na oddziale dziecięcym – wpadałem tam, kiedy tylko mogłem, w szczególności do drugiej części skrzydła wschodniego budynku, gdzie leżały maluchy chore na białaczkę.

Frei niemal nie bywał na oddziale. Jednak wkrótce stało się jasne, że Freireich wymagał od swych współpracowników życia w stanie ciągłej gotowości. Na przykład wysyłał mnie z gorączkującym pacjentem na prześwietlenie klatki piersiowej, ale zanim zdołałem ruszyć do pracowni,

by obejrzeć zdjęcie, już dzwonił do mnie z wynikami. Stale się tak działo. Był wszędzie.

Praktykował całkowicie bezkompromisową medycynę, często idąc pod prąd temu, czego uczono nas na uczelniach. Jedną z głównych przeszkód, przez którą chorzy na białaczkę nie mogli rozpocząć chemioterapii, było to, że umierali wskutek infekcji, jeszcze zanim zdążyliśmy podać im leki. Tacy pacjenci są wyjątkowo podatni na zakażenia, gdyż komórki rakowe niszczą w ich krwi leukocyty i limfocyty odpowiedzialne za funkcjonowanie systemu odpornościowego. Często zapadali oni zwłaszcza na bakteryjne zapalenie opon mózgowych, które szybko prowadziło do śmierci. Nie znano wówczas żadnego antybiotyku IV generacji zdolnego do przeniknięcia bariery krew – mózg (którą tworzą głównie złożone lipidy), by dostać się do bakterii.

Freireich kazał nam radzić sobie z tym problemem, wstrzykując pacjentom antybiotyk o nazwie polimyksyna B bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego – intratekalnie, to znaczy przez nakłucie lędźwiowe w dolnej części pleców. W zaleceniach dotyczących stosowania i dawkowania leku jednoznacznie tego zabraniano. Pierwszy raz, gdy Freireich nakazał mi to zrobić, wziąłem do rąk instrukcję i pokazałem mu ją w przekonaniu, że mogło coś ujść jego uwadze. „Tutaj jest napisane: «Nie podawać intratekalnie»” – powiedziałem. Freireich spojrzał na mnie groźnie i wycelowawszy długi kościsty palec prosto w moją twarz, wycedził: „Zrób to!”. Zrobiłem, choć byłem przerażony. Lek działał za każdym razem.

Kiedy u zdrowego pacjenta bakteria wywołuje infekcję, z milionów białych krwinek tworzy się naciek ropny. Freireich tłumaczył nam, że chory na białaczkę nie wytworzy ropnia, ponieważ brakuje mu prawidłowo funkcjonujących białych krwinek. Gdy mały pacjent dostawał gorączki, nie można było wykluczyć, że w ciągu kilku dni okaże się, iż doszło u niego do zakażenia pałeczką ropy błękitnej [*pseudomonas aeruginosa*]. Kiedy bakteria dostała się do krwiobiegu, doprowadzała do śmierci chorego na białaczkę dziecka w ciągu 24 lub 48 godzin. Freireich chciał, abyśmy zwalczali zakażenie już na etapie podejrzeń, że do niego doszło. A ponieważ nigdy nie mogliśmy mieć pewności, która bakteria była odpowiedzialna za daną infekcję, nalegał, żebyśmy stosowali kilka różnych

antybiotyków jednocześnie, tak by załatwić wszystkie za jednym zamachem.

W akademii medycznej i podczas staży w szpitalach uczono nas wykonywania posiewów z krwi w celu możliwie precyzyjnej identyfikacji winnego infekcji. Dopiero gdy wiedzieliśmy, jaka bakteria za nie odpowiada, mogliśmy przystąpić do leczenia odpowiednim antybiotykiem. Kuracja więcej niż jednym medykamentem, bez wskazywania na przyczynę zakażenia, była praktyką niestandardową. Freireich ją na nas wymuszał. Przekonywał, że wyhodowanie kultur bakterii trwa zwykle kilka dni, a na taki czas oczekiwania nie stać naszych chorych na białaczkę, którzy, mając w swoich organizmach bardzo mało białych krwinek albo nie mając ich wcale, umierają w ciągu kilku godzin od zakażenia. „W razie czego zawsze można wstrzymać terapię” – mówił. Mogliśmy albo zignorować wszystko, czego nauczyliśmy się na studiach i robić to, co nakazywał Freireich, albo otwarcie mu się sprzeciwiać.

W zasadzie nie mieliśmy wyboru. Jeśli nie podałeś pacjentowi antybiotyków w ciągu godziny od stwierdzenia u niego gorączki, lepiej, żeby Bóg miał cię w swej opiece. Freireich dowiadywał się o tym. A nikt nie chciał trafiać do niego na dywanik – przynajmniej gdy chodziło o jego pacjentów.

Pewnego razu w czasie obchodu jeden z pracowników klinicznych Evan Hersh nie sprawdził poziomu elektrolitów i magnezu u pacjenta cierpiącego na bardzo zaawansowaną białaczkę. Pomiar magnezu był wówczas rzadką praktyką (dziś jest podobnie), jednak Freireich zwrócił uwagę na pewne nieprawidłowości w poziomie magnezu u leczonych chemioterapią i sprawdzał go, by móc zapobiegać arytmii serca (i w konsekwencji chronić pacjentów od śmierci z przyczyn kardiologicznych). Pacjent Evana, dobrze odpowiadający na leczenie, nagle zmarł. Freireich sądził, że mogło to wynikać ze zbyt niskiego poziomu magnezu.

Skonfrontował się z Evanem na środku korytarza naprzeciwko pokoju pielęgniarek. Pięcioro pracowników klinicznych, w tym ja, stało wokół nich. Evan próbował się bronić, mówiąc, że wątpi w to, by niski poziom magnezu mógł przyczynić się do śmierci dziecka. To wzburzyło Freireicha. Zrobił się czerwony na twarzy. Zacisnął pięści, zbliżył się do Evana na odległość cala i wykrzyczał: „Morderca!”.

Byliśmy w szoku. Evan zaczął płakać. Napięcie było olbrzymie. Freireich, w swoim stylu, jasno wyraził, co myśli. Nigdy nie poddawaliśmy się i nie odpuszczaliśmy walki tylko dlatego, że ktoś cierpiał na śmiertelną chorobę. Staraliśmy się mu dać największe możliwe szanse na przeżycie. (Kiedy Freireich w 1964 roku przyjął posadę w MD Anderson Cancer Center w Houston w stanie Teksas, Evan Hersh przeniósł się tam wraz z nim. Pracowali razem przez 20 lat. Freireich był groźny, ale wzbudzał lojalność współpracowników).

W celu zahamowania krwotoków u chorych dzieci i podniesienia ich odporności na infekcje Freireich zaczął przeprowadzać transfuzje płytek krwi i białych krwinek. Transfuzja płytek krwi jest dziś czynnością rutynową. W samych Stanach Zjednoczonych stanowi biznes wart 100 milionów dolarów rocznie. Transfuzja krwinek białych także jest możliwa, jednak rzadko się ją wykonuje. W czasach, które wspominam, nikt nie dokonywał transfuzji krwinek białych i płytek krwi, gdyż uznawano to za niemożliwe. Krwinki białe zwykle poruszają się po krwiobiegu, przyczepiając się do ścian naczyń krwionośnych. Gdy to robią, nie da się ich nawet zmierzyć i nazywa się je „pulą brzeżną” białych krwinek. Gdy dokonywaliśmy transfuzji do żyły na ramieniu, pierwszym organem, do którego wpływały, były płuca. Przywierały do ścian i zapychały naczynia krwionośne, które miały służyć do transportu tlenu. Pacjenci doznawali wówczas anoksji (niedobór tlenu), brakło im tchu i ich stan się pogarszał. Ostatecznie komórki po jakimś czasie przeciskały się dalej, jednak negatywne skutki tego zabiegu były zbyt poważne, by regularnie go stosować. I tak nikt nie sądził, że cokolwiek daje.

Transfuzja płytek krwi była uznawana za ohydny proceder. Nie da się ich skondensować, więc trzeba podawać je w ogromnych ilościach – około 2 litrów. Taka ilość w kroplówce przypominała kiełbasę o długości 60 cm. To mnóstwo płynu, który trzeba wprowadzić pacjentowi do żyły. Fakt, że naszymi pacjentami często były dzieci, sprawiał, że stawało się to wyjątkowo trudne. Jeśli podało się za małą ilość, czyli za mało płytek, zabieg okazywał się nieskuteczny, a co gorsza, jako że płytki nie pochodziły od osób o takiej samej grupie krwi, organizmy pacjentów uwrażliwiały się na nie, przez co w przyszłości ich układy odpornościowe je zwalczały. Należało podać kilka milionów płytek w trakcie jednej

transfuzji, aby ich liczba znacząco się zwiększyła. W tamtych czasach oznaczało to co najmniej 1 litr płynu.

Gdy podaje się pacjentom duże ilości płynów, można doprowadzić u nich do niewydolności serca. Dzieje się tak, gdy organ ów nie daje rady ich przepompowywać. Wprowadzenie zaledwie pół litra płynu do organizmu małego dziecka (który ma w sobie kilka litrów) może wywołać obrzęk płuc i spowodować poważne kłopoty z oddychaniem.

Większość ludzi nawet nie próbowała tego robić. Frei i Freireich – owszem. Freireich pracował z inżynierami z General Electric – z których jeden był rodzicem jego pacjenta – nad skonstruowaniem specjalnej wirówki do rozdzielania krwinek czerwonych od białych oraz płytek krwi. Udało im się.

Mogliśmy więc z powodzeniem dokonywać transfuzji krwinek białych i płytek. Wciąż jednak uczyliśmy się, a obszar, na którym eksperymentowaliśmy, był ziemią zakazaną. Niektórzy z klinicystów czuli tak wielki sprzeciw wobec metod Freireicha, że chodzili ze skargą do kierującego dyrektoriatem klinicznym Narodowego Centrum Raka dr. Nathaniela Berlina. Berlin, chcąc powstrzymać falę wizyt klinicystów w swoim biurze lub też będąc oburzonym transfuzjami, wezwał w końcu Freireicha do gabinetu i nakazał mu zaprzestanie tych praktyk.

Freireich wyjaśnił, że choć transfuzje są trudne, zmniejszają ryzyko śmierci pacjentów na jego oddziale białaczki w wyniku krwotoku. Mimo to Berlin wydał polecenie wstrzymania ich pod groźbą zwolnienia. Gdy Freireich wyszedł z gabinetu, pierwszym, co zrobił, była kolejna transfuzja. Powiedział mi później, że przemyślał sprawę i stwierdził, że nie chce pracować w miejscu, w którym nie będzie mógł ratować życia pacjentów, postanowił więc dalej przetaczać krew. A Berlin najwyraźniej nie miał w sobie tyle złości, żeby spełnić swoją groźbę.

W czasach, w których odbywało się owo przyjęcie u Ralla, wciąż nie wiedziałem, co sądzić o tym, czemu się przyglądałem. Podziwiałem lekarskie umiejętności Freireicha. Czułem z nim nawet pewne braterstwo, ponieważ, tak jak ja, nie ukończył on żadnej z elitarnych uczelni, których absolwentami była większość pracowników NIH. Dorastałem w rodzinie wywodzącej się ze średniej klasy, z Yonkers w stanie Nowy Jork. Ukończyłem William and Mary College i szacowną, choć nienależącą do

tzw. ligi bluszczowej, akademię medyczną. On dorastał w centrum Chicago, w czasach Wielkiego Kryzysu. Okolica była trudna, doświadczył więc dotkliwej biedy. Zrobił karierę dzięki życzliwemu nauczycielowi fizyki, który dostrzegł jego potencjał i pomógł mu dostać się na studia. Matka Freireicha, widząc jak zdolnego ma syna, pożyczyła na bilet tramwajowy, żeby miał jak dojeżdżać do szkoły i kupiła mu ciepłą kurtkę, bo nie miał. Freireich niewątpliwie robił wrażenie z wielu względów. Niemniej, nie czułem się dobrze ze swobodą, z jaką łamał zasady medycyny.

Na przyjęciu Mary Kay i ja w końcu wycofaliśmy się do małego i zatłoczonego pokoju, zasiedliśmy na wolnych krzesłach w rogu i zaczęliśmy rozmowę z Charlene, laborantką, która często instruowała mnie i udzielała mi rad w laboratorium Ralla. Tam, z dala od gwaru imprezy, znaleźliśmy na tyle wygodne miejsce, by jakoś przetrwać. Zacząłem nawet czuć się zupełnie dobrze.

Wówczas dwa ambarasujące zdarzenia nastąpiły jedno po drugim. Tom Frei zaczął chodzić po korytarzu na rękach, a jego długie nogi dyndały w powietrzu. (Później dowiedziałem się, że była to sztuczka, którą często pokazywał). Pojawił się też Nat Berlin; wyglądał na wzburzonego. Rozejrzał się wśród zgromadzonych i skinąwszy na mnie, bez słowa nakazał mi iść za sobą do łazienki. Nieprzytomny Freireich leżał w wannie. Berlin, liczący około 167 cm wzrostu, potrzebował kogoś większego, takiego jak ja (182 cm), aby go (Freireicha) z niej wywlec.

Wspólnie chwyciliśmy go, zarzuciliśmy sobie na ramiona jego ręce i wyszliśmy z łazienki. Berlin, przerażony tym, czego świadkiem jest szeregowy pracownik kliniczny, nie przestawał mamrotać: „Nigdy już nie będziemy mogli robić obchodów ze stażystami”.

Przed budynkiem za kierownicą samochodu czekała żona Freireicha, Deanie. Wpakowaliśmy go na tylną kanapę i zamknęliśmy drzwi. Deanie uruchomiła silnik i odjechała.

Następnego poranka, w niedzielę, gdy wszedłem na oddział o godzinie 7, mając jeszcze zaczerwienione po pełnej wrażeń nocy oczy, ujrzałem wysokiego mężczyznę odzianego w biały fartuch, groźnie krążącego po korytarzu. Freireich już robił obchód.

I tak mijał dzień za dniem. Pojawialiśmy się na oddziale o 7 rano, pobieraliśmy pacjentom krew, a próbki oddawaliśmy do laboratorium. Wszyscy nasi pacjenci przechodzili skomplikowaną i intensywną

chemioterapię, co oznaczało, że wyniki badań ich krwi mogły być kiepskie. Musieliśmy wiedzieć, jak słabe muszą być, by zaszła konieczność przeprowadzenia transfuzji. Kiedy laboratorium zakończyło pracę, my robiliśmy obchód i przyglądaliśmy się każdemu pacjentowi z osobna pod kątem ewentualnego zakażenia lub krwotoku.

Musieliśmy regularnie sprawdzać, co dzieje się w ich krwiobiegu i szpiku kostnym. Normalny szpik kostny, fabryka wszystkich komórek krwi, jest łatwy do rozpoznania. Widać w nim duże bańki tłuszczu, w które wciśnięte są komórki produkujące krwinki – wielkie megakariocyty, które są od 10 do 50 razy większe od zwykłej krwinki czerwonej i mają tak duże jądra, że wyglądają jak owoce agrestu, a także komórki blastyczne, czyli blasty, które produkują krwinki białe i czerwone.

Białaczka sprawia, że szpik kostny zostaje zastąpiony przez jednorodną warstwę komórek nowotworowych, które wyglądają dokładnie tak samo. Zaglądając do szpiku kostnego i patrząc, czy zdrowe komórki regenerują się i ile ich jest, mogliśmy poznać, czy komórki rakowe zanikają, wyparte przez zdrowe komórki.

Spadł na mnie nieprzyjemny obowiązek codziennego pobierania szpiku kostnego pacjentom. Wbijało się długą igłę do tylnej części kości miednicznej i zasysało z niej próbkę szpiku. Niezależnie od ilości użytego środka przeciwbólowego, w momencie uruchomienia tłoka strzykawki chory odczuwał silny ból. Pochodził on z samego szpiku kostnego (którego nie dało się znieczulić), jako że ssanie naruszało jego strukturę. Dzieci tego nienawidziły. Ja również.

Pod koniec każdego dnia zanosiłem próbki ze szpikiem kostnym do laboratorium patologicznego, gdzie badał je George Brecher, hematopatolog o międzynarodowej sławie. Był jednym z tych, którzy nie znosili Freia i Freireicha. Brecher brał ode mnie próbki, wkładał je pod mikroskop i z jednym okiem przy okularze wygłaszał tyradę na temat wariatów, z którymi pracowałem. A ja stałem obok w milczeniu.

Pracowanie na dziecięcym oddziale onkologicznym było dużym wyzwaniem. Żadna akademia medyczna ani żaden staż nie mogły nas na to przygotować.

Oddział dla dzieci znajdował się w drugiej części skrzydła wschodniego NCI. Jego wystrój był identyczny jak w całym szpitalu – połączenie jasnozielonych ścian i ciemnozielonych kafelków. Tutaj jednak ściany były

wyłożone malunkami dzieci, a na podłogach pomieszczeń porozrzucane były zabawki. Mali pacjenci byli uroczymi maluchami; ciężko było oprzeć się pokusie, by pobawić się z nimi chwilę, odkładając na bok pracę.

Czasem, gdy schodziłem na drugie piętro i wygłupiałem się z dziećmi na korytarzu, słyszeliśmy, jak respirator zatrzymuje się u kogoś na oddziale. Niektórzy ludzie nawet nie usłyszeliby tego dźwięku. Ale ja wiedziałem, co oznaczał, wiedziały to również chore dzieci. Spoglądały wówczas na mnie, przez krótką chwilę patrzyły mi w oczy mądrym wzrokiem, a potem spuszczały głowy i wracały do zabawy. Było to niepokojące i smutne.

Pewne sprawy i obrazy na zawsze utrwaliły się w mej pamięci. Na przykład urocza pięcioletnia dziewczynka, której ojciec porzucił rodzinę, gdy została zdiagnozowana. Jej matka odmówiła opuszczania oddziału po zakończeniu godzin wyznaczonych na wizyty i spała na kanapie, w galerii. Pielęgniarki dzwoniły do mnie, żebym ją wyprosił. Ale pozwalałem jej zostać.

Chłopiec, którego rodzice nie mogli pozwolić sobie na opuszczenie stanowisk pracy w Wirginii Zachodniej... Był przy nim dziadek, który zawsze nosił wielki i wyświechtany kapelusz kowbojski. Niedługo po śmierci chłopca zobaczyłem, jak ów starszy człowiek w galerii opiera pochyloną głowę o filar.

Zdarzały się i radosne chwile. U niektórych dzieci, może u co czwartego, choroba ustępowała. Nie umierały, wracały do domów.

Kiedy zacząłem pracę, miałem pacjentkę, nastoletnią dziewczynę, podłączoną do respiratora, która nie mogła sama się poruszać ani nawet oddychać. Podano jej ogromną, nadmierną chyba ilość winkrystyny w ramach terapii VAMP. Nikt w owym czasie nie wiedział jeszcze, jak stosować winkrystynę, podobnie zresztą, jak brakowało wiedzy o iperytach azotowych w czasach, gdy leczono nimi JD, pierwszego pacjenta poddanego chemioterapii. Głównym skutkiem ubocznym, który wywoływała, było uszkodzenie nerwów mogące doprowadzić do paraliżu mięśni nóg i opadania stopy. Dziewczyna, o której mowa, otrzymała tak dużą dawkę leku, że doszło u niej również do paraliżu mięśni oddechowych. Freireich podłączył ją pod respirator. Podobnie jak i inni lekarze klinicyści, a nawet pielęgniarki, byłem zdumiony, że jest w ogóle utrzymywana przy życiu.

Miałem za zadanie codziennie dbać o równowagę płynów w jej organizmie oraz sprawdzać działanie respiratora. Człowiek śmiertelnie chory doznaje zaburzenia równowagi płynów w organizmie, a także pierwiastków takich jak sód i potas. Jeśli cierpiący jest pozbawiony opieki lekarza, zaburzenie to może doprowadzić nawet do śmierci. Pacjentka miała też zapalenie płuc, co zważywszy na jej inne problemy, dla przeciętnego lekarza byłoby wskazaniem, by sobie odpuścić. Freireich jednak nalegał, abym leczył ją antybiotykami. Zapalenie płuc w końcu ustąpiło, ale wciąż była sparaliżowana.

Wszyscy sądziliśmy, że była żywym trupem. Na całe tygodnie stała się tematem rozmów w pokoju socjalnym – dziewczyna chora na białaczkę, która, choć zabita przez przedawkowanie leku, nadal trwała przy życiu. Wegetowała. Wydawało nam się, że Freireich po prostu się asekuruje, trzymając ją pod respiratorem. On jednak stale krążył wokół nas i upewniał się, że lekarze opiekujący się nią nie pozwolą jej odejść.

W końcu pewnego dnia zaczęła dawać oznaki życia. Zaczęła też poruszać palcami. A niebawem sama już oddychała. W ciągu kolejnych tygodni całkowicie wyzdrowiała i opuściła szpital bez śladów białaczki.

Bardzo mnie to wzruszyło, a nawet wstrząsnęło mną. Wszyscy uważali, że odpuszczenie walki w przypadku pacjentów takich jak ona, było postępowaniem humanitarnym. Gdyby to zależało ode mnie, dawno odłączyłbym ją od maszyn podtrzymujących życie. Dzięki niej dowiedzieliśmy się, że nawet bardzo poważne uszkodzenie nerwów wskutek nadużycia winkrystyny jest odwracalne. A Freireich udzielił mi ważnej lekcji: nigdy nie należy się poddawać w walce o czyjeś życie.

Codziennie wpadałem do laboratorium Brechera z próbkami szpiku kostnego dzieci, które leczyliśmy terapią VAMP. Wyniki wskazywały, że komórki białaczki zanikały i choć lek wciąż krążył po krwiobiegu maluchów, szpik kostny wypełniał się białymi krwinkami i megakariocytami. Coraz więcej dzieci wracało do domów.

Musiałem przyznać, że działania Freia i Freireicha przynosiły owoce. Zrozumiałem, że nie mogę więcej asekurować się, jeśli chcę być dla swoich pacjentów lekarzem z prawdziwego zdarzenia. Aby oddać się ratowaniu życia ludzkiego, a szczególnie zwalczaniu chorób, należy być wiecznym optymistą, a do tego agresywnym, jak Freireich. Nie można przejmować się

tym, czym rzekomo ma być prawda, albo co się za prawdę uważa. Trzeba wierzyć w to, co się widzi na własne oczy.

Kim był George Brecher, który nazywał oddział białaczki rzeźnią, gdy my na własne oczy obserwowaliśmy dowody na odwrotną tezę: pacjenci zdrowieli... Albo Nat Berlin, który nigdy nie przychodził na oddział, za to zakazywał dającej pozytywne rezultaty transfuzji płytek? Dlaczego mielibyśmy wyśmiewać Jaya Freireicha, jednego z najofiarniejszych lekarzy, jakich kiedykolwiek spotkałem? Albo Freia, który poza tym, że był wizjonerem, to potrafił też chronić przed środowiskiem medycznym ludzi takich jak Freireich? I dlaczego miałbym im nie ufać?

Frei, i w jeszcze większym stopniu Freireich, sprawili, że nabrałem wiary. W pewnej bliżej nieokreślonej chwili w ciągu tych kilku pierwszych miesięcy, między bachanaliami przyjęcia Ralla a tyradą Brechera, przekroczyłem granicę. Do licha z czarnymi walizkami i kardiologią. Będę chemioterapeutą.

[1] Właściwie Emil Frei (1924–2013), amerykański lekarz onkolog, wieloletni główny lekarz Dana-Farber Cancer Institute w Bostonie. Wielokrotnie nagradzany za wkład w rozwój wiedzy o nowotworach układu limfatycznego i białaczki, a także w rozwój chemioterapii kombinacyjnej – przyp. Kurhaus.

[2] Akademia medyczna w Baltimore, w stanie Maryland, uznawana za jedną z najlepszych szkół medycznych na świecie – przyp. Kurhaus.

[3] Chodzi o całkowite usunięcie odbytnicy lub/i części jelita grubego i operacyjne wyprowadzenie światła jelita grubego na powierzchnię – na brzuchu pacjenta powstaje tzw. sztuczny odbyt. Poprzez niego odbywa się wypróżnianie – kał spływa do specjalnych plastikowych woreczków, które pacjenci regularnie zmieniają – przyp. Kurhaus.

[4] Chodzi o urządzenia do napromieniania promieniami gamma – przyp. Kurhaus.

[5] Paul Ehrlich (1854–1915) – urodzony na Dolnym Śląsku niemiecki bakteriolog i chemik, uznawany za pioniera chemioterapii. Wyodrębnił w krwi limfocyty i opisał ich rodzaje. W 1908 roku otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny – przyp. Kurhaus.

[6] Powszechnie stosowany zabieg usunięcia migdałków podniebiennych – przyp. Kurhaus.

[7] Gellhorn A., Hirschberg E. (red): Investigation of Diverse Systems of Cancer Chemotherapy Screening, „Cancer Research Supplement” 1995, nr 3.

[8] Endicott K., Progress Report, Bethesda (MD): Cancer Chemotherapy, „National Service Center” 1957, s. 10; Endicott K.: The Chemotherapy Program, „Journal of the National Cancer Institute” 1957, nr 19, s. 275–293; Zubrod C.G. i in.: The Chemotherapy Program of the National Cancer Institute: History, Analysis, And Plans, „Cancer Chemotherapy Reports” 1966, nr 50, s. 349–540.

[9] Chodzi o mysią białaczkę – ostrą białaczkę 1210 – przyp. Kurhaus.

[10] Chodzi o zmianę wenflonu lub odetkanie zakrzepu, czyli udrożnienie wenflonu, którym wprowadza się do żyły lekarstwo – przyp. Kurhaus.

[11] Farber S. i in.: Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin), „New England Journal of Medicine” 1948, nr 238, s. 787–793.

[12] Produkowany przez korę nadnerczy – przyp. Kurhaus.

[13] Pearson O. H. i in.: ACTH-and Cortisone-Induced Regression of Lymphoid Tumors in Man: A Preliminary Report, „Cancer” 1949, nr 2, s. 943–945.

[14] Hitchings G.H., Elion G.B.: The Chemistry and Biochemistry of Purine Analogs, „Annals of the New York Academy of Sciences” 1954, nr 60, s. 195–199.

[15] Skipper H. i in.: *Implications of Biochemical, Cytokinetic, Pharmacologic, and Toxicologic Relationships in the Design of Optimal Therapeutic Schedules*, „Cancer Chemotherapy Reports” 1950, nr 54, s. 431–450.

Rozdział 3
MOMP

W tamtych czasach większość leczonych w szpitalach w całym kraju dzieci chorych na białaczkę przyjmowała jeden lek naraz dopóty, dopóki ich organizm mógł to znieść. Nie otrzymywały płytek krwi. Umierały w cierpieniu. Ale nie eksperymentowano. Nawet największy orędownik badań nad białaczką dziecięcą, uznawany za ojca chemioterapii Sidney Farber – patolog z Uniwersytetu Harvarda, który zasłynął wynalezieniem metotreksatu, jednego z najskuteczniejszych leków chemioterapeutycznych, jaki kiedykolwiek odkryto (leku używanego też w kuracji VAMP Freia i Freireicha) – był zatwardziałym przeciwnikiem chemioterapii kombinacyjnej.

Farber był w zasadzie jedyną osobą w środowisku naukowym Uniwersytetu Harvarda, która rzeczywiście opowiadała się za prowadzeniem badań nad rakiem. Często występował przed Kongresem, postulując potrzebę zintensyfikowania prac naukowych w tej dziedzinie, dzięki czemu przyznano na nie miliony dolarów. Podobnie jednak jak większość medyków, miał wpojone, że łączenie antybiotyków, czy jakichkolwiek innych leków, jest błędem lekarskim. Sądził, że fakt, iż eksperymentuje na jednym tylko leku naraz, czyni zeń rzetelnego badacza. Farber był postacią wpływową, a Harvard – poważaną uczelnią. Jego sposób myślenia rozprzestrzenił się więc na inne instytucje.

Tymczasem grupa badaczy z NCI, przy poparciu i pod ochroną Zubroda, ignorowała obowiązujące zasady. W piątkowe popołudnia klinicyści, biostatystycy, farmakolodzy i inni (którzy mieli do czynienia z protokołami lekowymi) spotykali się w sali konferencyjnej Instytutu Raka na burzę mózgów na temat VAMP oraz innych terapii, nad którymi trwały badania.

VAMP pojawiło się dopiero poprzedniej zimy i dotychczas kurację zastosowano na małej grupie pacjentów[1].

Pomieszczenie to mierzyło 20 m^2. Na każdej ścianie wisiała tablica, co sprawiało wrażenie, że w pomieszczeniu nie było żadnego punktu odniesienia. Zaprojektował je Lou Carrese, planista z NCI, dla potrzeb tworzenia szyków liniowych i sieci decyzyjnej, czyli systemów służących ocenie potencjalnych leków przeciwrakowych w ramach programów badawczych. Szyk liniowy był wizualną prezentacją wszystkich testów, jakie dany lek musiał przejść, aby można było zeń skorzystać. Kiedy Lou miał w rękach kredę, rozrysowywał diagram tego procesu, a robił to, obchodząc wzdłuż ścian całą salę. Przyglądając się temu graficznemu odwzorowaniu naszych wniosków, wykluczaliśmy kolejne nierokujące leki, a liczbę tych, które rokowały, ograniczaliśmy do kilkuset rocznie.

Przeciętnie na takim spotkaniu sala była wypełniona ludźmi, którzy z początku siedzieli, patrząc na ścianę położoną naprzeciwko drzwi, a następnie obracali się ku kolejnym tablicom. Ktoś referował nowe dane dotyczące badania, któremu się aktualnie poświęcaliśmy, a następnie uczestnicy dzielili się swoimi opiniami i dawali uwagi. W powietrzu unosiły się drobinki kredy oraz dym papierosowy (było to w czasach, gdy nikt jeszcze nie zdawał sobie sprawy z tego, jakie są skutki palenia tytoniu).

Wyglądało to jak kwatera główna czy jakiś wojenny pokój operacyjny. Dyskusje były intensywne, ostre i głośne. Nierzadko zdarzało się, że ktoś podbiegał do tablicy, wyrywał kredę osobie, która właśnie coś prezentowała i przedstawiał własne pomysły. Panowała kakofonia.

Kiedy dołączyłem do tych dyskusji, głównym tematem rozmów był VAMP. Jak moglibyśmy go udoskonalić? Gdy tylko uzgodniono jakieś zmiany, wprowadzano je w życie następnego dnia. Niektóre wskazania dotyczące terapii – np. dawkowania leków czy przerw między kolejnymi dawkami – były zmieniane co tydzień. Tak szukano optymalnego schematu leczenia. Gdy kolejne modyfikacje przynosiły efekty, terapia zyskiwała nową nazwę. VAMP stał się w końcu POMP-em (te same leki, ale inne inicjały, inne dawki i inny harmonogram). A następnie BIKE-em, ze względu na daleko idące zmiany w cyklach podawania leku (stąd też BIKE, od *cycling*, czyli jazdy na rowerze) zaproponowane na podstawie badań przeprowadzonych na myszach.

Pracownicy kliniczni nie byli właściwie zapraszani na te spotkania, ale mogli być na nich obecni. Stawiałem się na nich razem z dwoma moimi najbliższymi kolegami: Jackiem Moxleyem i George'em Canellosem. Przychodziliśmy posłuchać. Moxley był bardzo kontaktowy i ambitny. Canellos był Amerykaninem, ale jednocześnie anglofilem, przez co mówił z niemalże brytyjskim akcentem. Miał też sarkastyczne poczucie humoru. Spotkania bardzo się im obydwu podobały. Siadaliśmy we trzech w kącie, lekko się obracaliśmy, by pozostać w tyle, gdy grupa kierowała wzrok ku kolejnej tablicy, a Canellos *sotto voce* dogadywał Freireichowi i Paulowi Carbone'owi (odpowiednik Freireicha w pracowni guzów litych). „Któż by się domyślił?", mamrotał przez zaciśnięte zęby. „Ci goście są zwariowani". „W twoich snach". Moxley też wtrącał swoje trzy grosze. Słuchano ich komentarzy, ale ignorowano je. Canellos, który miał dryg do wymyślania przydomków, nazwał te spotkania „Towarzystwem Bełkotliwych Czubków".

Szybciej przyzwyczaiłem się do dziwacznego zachowania moich przełożonych niż do tego, co mówili. Stopniowo jednak przekonywałem się do Freireicha i metod, jakimi posługiwał się na oddziale nowotworów krwi, więc słuchałem coraz uważniej. Tydzień po tygodniu, najważniejsi uczestnicy spotkań modyfikowali swój sposób myślenia i stosowane przez siebie terapie pod wpływem płynących z badań informacji. Przebywanie wśród ludzi, którzy mieli w sobie zapał, by omawiać nowe kuracje i doskonalić je, było wspaniałym doświadczeniem. Nigdy wcześniej nie słyszałem, żeby w ten sposób dyskutowano o raku.

Jednym z ludzi, którzy szczególnie mnie zaintrygowali podczas tych zebrań był Howard Skipper. W jednym ręku trzymał zwykle kredę, a w drugim – papierosa. Produkował co najmniej połowę dymu unoszącego się w pomieszczeniu.

Była jesień 1963 roku, a ja wciąż pracowałem w drugiej części skrzydła wschodniego (oddział nowotworów krwi) oraz dwunastej części skrzydła zachodniego (pracownia guzów litych). Choć w obu miejscach zajmowałem się tym samym – leczeniem raka przy użyciu leków – różnica między oddziałami była uderzająca. W dwunastej części skrzydła zachodniego nie dało się odczuć atmosfery misji, jaka charakteryzowała oddział białaczki. Pacjenci ze skrzydła wschodniego często wygrywali z chorobą. Ci z zachodniego umierali.

Chorzy ze skrzydła zachodniego raczej byli starsi. Cierpieli na rozmaite rodzaje nowotworu – czerniaka, najgroźniejszą formę raka skóry, raka mózgu, przewlekłą białaczkę szpikową, na którą zapadają osoby dorosłe i która z biegiem lat przybiera formę ostrą, prowadząc do śmierci. Było również trochę osób z rakiem piersi, jelita, trzustki, a także pewnymi rodzajami chłoniaka i z chorobą Hodgkina, która jest swoistą formą chłoniaka. Ludzie z białaczką często byli w wieku niepokojąco bliskim wiekowi pracowników klinicznych.

Wszyscy byli w bardzo zaawansowanym stadium raka, a dotychczas zastosowane terapie zawiodły. Pacjenci przybywali na ów oddział, ponieważ dotarły do nich wieści o badaniach, które prowadziliśmy. Ich lekarze prowadzący, przyciśnięci przez nich, by poszukać im czegoś nowego, posyłali ich do nas. Zdarzali się i tacy, którzy wysyłali do nas pacjentów, którym wyczerpały się świadczenia ubezpieczeniowe. Byliśmy więc ostatnią instancją.

Większość badań klinicznych, które prowadziliśmy, stanowiło fazę I, pozwalającą na ocenę, jaka dawka toksyny będzie znośna dla pacjenta, to znaczy ile leku możemy mu podać, by go nie zabić. Wskaźnik ten nazywany jest maksymalną tolerowaną dawką [*maximum tolerated dose*, MTD]. Gdy określiliśmy MTD nowego leku, mogliśmy przejść do fazy II, która polegała na leczeniu danego rodzaju raka optymalną dawką i według optymalnego harmonogramu. W ten sposób sprawdzaliśmy, czy leki rzeczywiście zwalczały chorobę.

Zwykle nie zwalczały. Zaledwie jeden na pięćdziesiąt tysięcy leków poddawanych badaniom klinicznym przechodził fazę I. Jeden na pięć tysięcy spośród tych, które okazywały się bezpieczne, przechodził fazę II. Spośród tych, jedynie jeden na pięćdziesiąt mógł okazać się przydatny w leczeniu nowotworów. W większości przypadków już w I fazie badań obserwowano wyłącznie skutki uboczne – żadnych korzystnych efektów.

Odsetek pozytywnych odpowiedzi w fazie II badania był już lepszy, ale wciąż bardzo niski. Leków nie podawano łącznie (jak to robiono na oddziale białaczki), lecz pojedynczo. Pacjenci, na których testowano działanie tych leków, mieli w sobie jakąś nadzieję. Pracownicy kliniczni tego oddziału – nie. Praca w dwunastej części skrzydła zachodniego była nużąca i stanowiła udrękę. Trudno było namówić pracujących tam klinicystów na podawanie chorym chemioterapii. Perspektywa

szprycowania toksynami ludzi, którzy byli w stanie desperacji – a zarazem na krawędzi śmierci – była przygnębiająca. Potrzebowaliśmy lidera, który tchnie w nas poczucie misji.

Paul Carbone, który nadzorował dwunastą część skrzydła zachodniego, był miłym gościem, ale niespecjalnie się do tego nadawał. Był tęgi, niezbyt wysoki, miał kruczoczarne włosy, smagłą cerę i nosił okulary w rogowych oprawkach. Chodził lekko powłócząc nogami, a gdy z kimś rozmawiał, wzrok uciekał mu na boki. Mówił urywanymi zdaniami, przez co sprawiał wrażenie mało pewnego siebie. Choć znał się na raku i był kompetentnym lekarzem, nie ogarniał codziennych spraw, z jakimi klinicyści stale mieli do czynienia na oddziałach, takich jak dbanie o równowagę elektrolitową chorych czy radzenie sobie z ich problemami kardiologicznymi. To frustrowało jego współpracowników. Nie był w stanie zmotywować ich do pracy. Dlatego też to właśnie Carbone, a nie znacznie bardziej radykalny Freireich miał największe problemy ze stażystami. Naszym głównym szefem był Zubrod. Frei stał w hierarchii niżej od niego. Carbone z kolei był podwładnym Freia. Kiedy Frei przekazywał nam instrukcje poprzez Carbone’a, Moxley i Canellos w jego obecności nazywali go „chłopcem na posyłki”. Odnoszenie się w ten sposób do starszego rangą lekarza w innymi miejscu byłoby nie do pomyślenia.

Kiedy nie przebywałem na oddziale, byłem w laboratorium farmakologicznym ulokowanym w części badawczej szóstej części skrzydła północnego. Unoszący się tam gryzący zapach zwierząt – myszy, psów, świnek morskich i małp – wypełniał nozdrza i powodował łzawienie oczu. Rall przypisał mnie do laboratorium Vince’a Oliverio. Na powierzchni około 15 m^2, co odpowiada przestrzeni małego salonu, ledwie mieściło się troje ludzi. Środek pomieszczenia był zajęty laboratoryjnym meblem o marmurowym blacie z wbudowanymi metalowymi umywalkami oraz stojakiem na zlewki, kolby i pipety. Wzdłuż ścian zamocowane były umywalki i różne sprzęty. Przy tylnej ścianie stały dwa biurka: Vince’a i Charlene, jego laborantki. Znajdował się tam też kącik dla mnie – przylegający do prostopadłej ściany. Gdy siedziałem przy stole laboratoryjnym, mogłem odkręcać się tyłem do niego i wprowadzać dane do księgi badań przy moim biurku.

Kiedy rozpoczynałem pracę, moją intencją było trzymanie się z dala od chemioterapii. Prosiłem Ralla, by pozwolił mi pracować nad lekiem

nasercowym na bazie naparstnicy, zamiast badać leki na raka. Bawiło go to. „Pewnie” – odparł. Rall wiedział już to, co ja miałem dopiero sobie uświadomić – że farmakologia leków przeciwnowotworowych jest znacznie ciekawsza.

Program badań nad lekami na raka zatoczył znacznie szersze kręgi odkąd odkryto iperyt azotowy. Wytwarzano rozmaite syntetyczne substancje chemiczne, by testować je na ludziach, wliczając w to klasę leków znanych pod nazwą nitrozomoczników [*nitrosoureas*]. Istniała również oddzielna dziedzina badań nad działaniem antyrakowym produktów naturalnych. Naukowcy zbierali w tym celu rośliny i zwierzęta podmorskie, a nawet posunęli się do tego, że wyizolowali bakterie z grobów ludzi zmarłych na raka, aby sprawdzić, czy ich organizmy wyprodukowały jakieś skuteczne przeciwnowotworowe antybiotyki. Do tamtej pory spośród produktów naturalnych najskuteczniejsze w walce z rakiem okazały się winkrystyna i winblastyna, które były już wykorzystywane na oddziałach białaczkowych, a także antymetabolit arabinozyd cytozyny [*arabinosyl cytosine*], który pochodził z gąbki morskiej *Tectitethya krypta* żyjącej w Morzu Karaibskim.

Kiedy zarzuciłem pracę nad naparstnicą, Rall poprosił mnie, żebym włączył się do badań nad karmustyną [1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea], która została opracowana przez chemików w ramach programu badań nad lekami w Southern Research Institute. Sprawili oni, że rozpuszczała się w tłuszczach. Naukowcy mieli nadzieję, że podana dożylnie, przeniknie barierę krew – mózg i dotrze do guza w mózgu.

Prace nad nią powierzono wcześniej innemu pracownikowi klinicznemu. Nie udało mu się jednak zbyt wiele osiągnąć. Karmustyna jest łatwopalna. Z potencjalnie łatwopalnymi substancjami chemicznymi trzeba obchodzić się w sposób cholernie ostrożny. Z jakiegoś powodu mój poprzednik nieszczególnie przejmował się procedurami. Zapasy tej substancji woził w bagażniku swojego samochodu. Pewnego dnia butla po prostu eksplodowała. Był to dla niego koniec pracy nad karmustyną.

„Może Rall chce cię zabić” – powiedział Canellos, gdy opowiedziałem mu o moim nowym zadaniu. Starałem się nie ryzykować. Mieszałem lek na odległość ramienia pod okapem odprowadzającym opary, który służył nam do obchodzenia się ze szczególnie niebezpiecznymi substancjami. Gdy obraz samochodu, którego bagażnik eksplodował, nie wystarczał jako znak, że należy zachować ostrożność, spoglądałem na róg okapu, przy którym

Oliverio dnem do góry zamocował do stojaka długi płaski kanister. Kanister służył do przechowywania fosgenu, od którego pochodzi iperyt azotowy. Oliverio umieścił go tam, żeby przypominał, skąd biorą się leki przeciwnowotworowe.

Pewnego dnia, pomimo powziętych środków ostrożności, kilka kropli karmustyny rozlało mi się na dłoń. Skóra w miejscu, na które spadła substancja, natychmiast sczerniała. Znajomy pracownik kliniczny Phil Frost i ja zaczęliśmy z bliska przyglądać się tym miejscom. Ja z powodu paniki wywołanej możliwymi skutkami ubocznymi toksycznego leku. Frost – ponieważ chciał być dermatologiem. Wyczuwał, że badana substancja ma potencjał na samoopalacz. (W końcu stwierdził jednak, że ryzyko przewyższa korzyści)[2].

Gdy pracowałem nad nowym lekiem, jednym z moich głównych zadań było sprawdzenie, jak substancja jest metabolizowana w organizmie. Musieliśmy wiedzieć, co zostaje wchłonięte, gdzie i jak substancja jest wydalana, i jeśli było to możliwe, jak działa. Oznaczało to, że trzeba było pobierać (i badać) próbki krwi i wszystkiego, co człowiek wydala.

Testowaliśmy na przykład karmustynę, do której dodano promieniotwórczy izotop węgla: węgiel-14. Kiedy podaliśmy ją pacjentom, mogliśmy śledzić, jak porusza się po organizmie. Pobieraliśmy próbki krwi, moczu, płynu mózgowo-rdzeniowego i kału od wszystkich chorych, którzy otrzymywali ten specyfik. To zadanie spadło na mnie.

Do pobrania krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego potrzebne były igły i fiolki. Łatwo było też otrzymać próbkę moczu. Próbki kału to co innego. Musieliśmy poprosić pracowników technicznych Narodowych Instytutów Zdrowia, żeby zamontowali specjalne siedziska w toaletach pacjentów, z puszkami umiejscowionymi pod spodem. Raz dziennie robiłem „puszkowy obchód” na oddziale, odczepiałem zbiornik od siedziska i za pomocą wózeczka zawoziłem do laboratorium, do analizy.

Nie było to przyjemne zadanie. Szczególnie że kiedy wychodziłem zebrać próbki, wchodziłem i wychodziłem z sal chorych, Canellos i Moxley specjalnie włóczyli się za mną po korytarzu i dowcipkowali. Wyglądałem przy tym jak mleczarz, z tym że zamiast mleka nosiłem ludzki kał. „Spójrz!” – rechotał Canellos. – „Vince zbiera swoje kubełki z miodem!”.

Miałem głowę pełną pomysłów. Na oddziale białaczki stale byłem świadkiem cudów. Dzięki terapii VAMP, antybiotykom i transfuzjom płytek

krwi, dzieci, które gdzie indziej musiałyby umrzeć, u nas zdrowiały i wracały do domów. Pewnego piątku, w czasie spotkania „Towarzystwa Bełkotliwych Czubków”, Skipper powiedział coś, co przykuło moją uwagę. Leki przeciwrakowe zabijały stały odsetek komórek na dawkę, nie zaś stałą ich liczbę. Gdyby lek zabijał daną liczbę komórek, życie byłoby prostsze: wystarczyłoby ustalić dawkę, która zabije wszystkie komórki rakowe. Zabicie prawie wszystkich komórek rakowych w organizmie zwierzęcia oraz, jak twierdził, człowieka, nie byłoby wystarczające. „Jeśli zabijesz 99 proc. z miliarda komórek, wciąż pozostanie milion” – mówił. To w zupełności wystarczało, by rak powrócił i doprowadził pacjenta do śmierci.

Skipper mówił, że skuteczne lekarstwo musi zabijać wszystkie komórki rakowe. Wspominał też o czymś, co nazywał „regułą odwrotności”, co było skrótem od „niezmiennie odwrotnej zależności między liczbą komórek a wyleczalnością dzięki chemioterapii”. Oznaczała ona, że im więcej komórek rakowych pacjent miał na początku leczenia, tym mniejsze było prawdopodobieństwo wyleczenia go za pomocą chemii. Przysłuchując się komentarzom Skippera dotyczącym reguły odwrotności uświadomiłem sobie, że można było ją wyrazić też inaczej: im mniej komórek rakowych, tym łatwiej wyleczyć chorobę dzięki chemioterapii. Wówczas pomyślałem o chłoniaku Hodgkina. Wiedziałem, że jeśli przyjrzeć się pod mikroskopem węzłom chłonnym cierpiących na nią pacjentów, ujrzymy komórki rakowe otoczone przez walczące z nimi krwinki białe, limfocyty i inne komórki układu odpornościowego. Komórki rakowe będą stanowiły mniejszość. Napuchnięty gruczoł u człowieka chorego na chłoniaka Hodgkina wynikał więc głównie z nagromadzenia normalnych komórek zapalnych [*inflammatory cells*], które się w nim zebrały.

Przyszło mi do głowy, że nawet jeśli choroba jest w zaawansowanym stadium, liczba komórek rakowych jest wciąż prawdopodobnie niewielka. Jeśli to, co mówił Skipper, było prawdą – a nie miałem powodów, by w to wątpić – chemioterapia mogła okazać się skuteczna w leczeniu chłoniaka Hodgkina. Każdy drugoroczny stażysta w Instytucie musiał zaproponować swój projekt. Ja miałem ich wiele, ponieważ stażyści Dave’a Ralla w pierwszym roku pracowali przez trzy miesiące w laboratorium. Moxley i Canellos szukali jednak pomysłów. Po zapoznaniu się z ponurym stanem rzeczy na oddziale guzów litych postanowiłem, że chcę spróbować chemioterapii kombinacyjnej w leczeniu tego rodzaju nowotworów.

Musiałem jednak wybrać konkretnego raka, na którym mogłem się skoncentrować. Obserwacje Skippera zwróciły moją uwagę na chłoniaka Hodgkina. Wspomniałem o tym Jackowi Moxleyowi i on również wyraził zainteresowanie. Okazało się, że przed tym, jak zaczęliśmy pracować w NCI, każdy z nas miał jakieś doświadczenie z pacjentami chorymi na ziarnicę.

Choroba ta została po raz pierwszy opisana w 1832 roku przez Thomasa Hodgkina w Guy's Hospital w Londynie[3]. Przyjął on na swój oddział sześć osób z nietypowo powiększonymi węzłami chłonnymi, zlokalizowanymi w szyi oraz z powiększoną śledzioną. W tamtych czasach wiele rzeczy powodowało puchnięcie śledziony, ale Hodgkin był pewien, że ma do czynienia z czymś wyjątkowym. Napisał o tym artykuł, zachował tkankę pobraną z organizmów pacjentów i zajął się innymi rzeczami.

Aż do początku XX wieku uznawano, że choroba Hodgkina była formą gruźlicy. Założenie to nie było bezpodstawne. Jednym z subtelnych aspektów tej choroby jest to, iż już w jej wczesnym stadium człowiek jest podatny na infekcje, w szczególności na zarażenie gruźlicą oraz zakażenia grzybicze. Wielu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina cierpiało również na gruźlicę, na którą zachorowalność w początkach XIX wieku przyjmowała rozmiary epidemii. W jednym z najpopularniejszych podręczników do patologii z 1919 roku czytamy: „Gruźlica podąża za chorobą Hodgkina jak cień".

Dopiero w 1902 roku Dorothy Reed i Carl Sternberg z Uniwersytetu Johnsa Hopkinsa za pomocą mikroskopu przebadali komórki z węzłów chłonnych pacjentów z ziarnicą. Większość komórek, nawet komórek rakowych, ma po jednym jądrze. Reed i Sternberg dostrzegli coś niespotykanego – komórkę z dwoma jądrami przypominającymi oczy sowy[4].

To właśnie Reed i Sternberg sklasyfikowali chorobę Hodgkina jako raka. Komórka przypominająca sowę stała się znana jako komórka Reed-Sternberga. (W medycynie ci, którzy pierwsi coś dostrzegą, zyskują prawo do nadania temu nazwy; samej chorobie nazwę dał Hodgkin, ale komórkę zaobserwowali jako pierwsi Reed i Sternberg). Nie wszystkie złośliwe ciałka w chorobie Hodgkina wyglądają jak komórki Reed-Sternberga. Jednakże jednym z warunków uznania chłoniaka za chorobę Hodgkina jest obecność we krwi tych właśnie komórek.

Choroba Hodgkina rozwija się początkowo pod postacią guza litego w węzłach chłonnych szyi lub klatce piersiowej i atakuje najbliższy łańcuch węzłów, a następnie kolejne. Czyli zachowuje się tak, jak o rozprzestrzenianiu się wszystkich typów raka myślał kiedyś Halsted. W końcu dochodzi do zajęcia wszystkich tych struktur w organizmie, wliczając w to śledzionę, która w rzeczywistości jest po prostu bardzo dużym węzłem chłonnym. W miarę postępów choroby, złośliwe komórki wdzierają się do krwiobiegu i zajmują wszystkie większe układy. Ostatecznie wszystkie nacieki nowotworowe składają się z komórek Reed-Sternberga lub podobnych do nich ciałek.

Osoba z chorobą Hodgkina nie nadaje się, by ją operować. We wczesnym stadium pacjentów leczyło się naświetlaniem, ponieważ pozwalał na to przewidywalny tok rozwoju choroby. Henry Kaplan, jeden z najwybitniejszych radioterapeutów onkologicznych, często mawiał, że jeśli chcesz wiedzieć, jak leczyć chłoniaka Hodgkina, musisz myśleć jak komórka Reed-Sternberga. Po naświetlaniach chorych zwykle leczono codziennymi dawkami chlorambucylu albo cyklofosfamidu, które są doustnymi wariantami iperytu azotowego. Leki pomagały na pewien czas, ale nie zabijały choroby. W końcu szpik kostny zanikał, a guz rozrastał się na tyle, że człowiek umierał. Pomimo przewidywalnego toku rozwoju choroby i dostępności kilku częściowo działających leków, ziarnica złośliwa była powszechnie uznawana za nieuleczalną.

Kiedy zacząłem pracować w NCI, w piśmie „British Journal of Cancer” ukazał się artykuł zatytułowany „The Cure of Hodgkin’s Disease”, który wywołał w środowisku pewne wzburzenie, głównie z powodu pychy autorów, która pchnęła ich do posłużenia się w tytule wyrazem *cure* oznaczającym *ozdrowienie*[5]. Doktor Eric Easson i statystyk Marion Russell, oboje pracujący w Christie Hospital oraz w Holt Radium Institute w Manchesterze (Wielka Brytania), wybrali to słowo z rozmysłem. W ich opinii wokół tej choroby panowało zbyt wiele pesymizmu.

W swym artykule twierdzili, że jeśli ludzi będących we wczesnym stadium choroby podda się naświetlaniu – ale nie tylko w okolicach zaatakowanych węzłów chłonnych, lecz również tych, które znajdują się w pobliżu i pozornie zdają się być wolne od komórek nowotworowych – długość życia około jednej trzeciej z nich będzie taka sama, jak u zdrowego człowieka. Pionierem tej metody była Vera Peters, kanadyjska

radioterapeutka. Easson i Russell byli jednymi z pierwszych radioterapeutów, którzy się tą terapią posłużyli. Wydawało się, że działa. Niestety, wiele osób było diagnozowanych zbyt późno, by mogła ona okazać się skuteczna. W pierwszych stadiach choroby pacjenci nie mieli wielu objawów, a przynajmniej nie takich, które od razu należałoby przypisać rakowi. Mogli mieć powiększone węzły chłonne i kaszel, mogli mieć gorączkę z cyklicznymi wzrostami i spadkami temperatury (jeśli jest objawem chłoniaka Hodgkina, nazywa się ją gorączką Pela-Ebsteina) albo mogli być bardziej podatni na infekcje. To wszystko nie musiało jednak od razu oznaczać chłoniaka. Łatwo było te objawy zignorować albo przypisać je czemuś innemu. W miarę postępu choroby symptomy stawały się coraz wyraźniejsze i bardziej niepokojące. Zwykle dopiero wtedy pacjenci trafiali do lekarzy i byli diagnozowani. Jeśli Easson i Russell mieli rację, jedynie około 10 proc. wszystkich przypadków można było wyleczyć radioterapią. Mówili o 30 proc. spośród 10 proc. chorych.

Potrzebowaliśmy terapii dla ludzi z chorobą w zaawansowanym stadium. Biorąc pod uwagę „regułę odwrotności” Skippera, sądziłem, że istnieje szansa na wyleczenie choroby Hodgkina, i to nawet w zaawansowanym stadium, dzięki chemioterapii kombinacyjnej. Warto było spróbować. Dotychczasowe terapie nie zabijały tego raka.

Wiedziałem o tym aż nazbyt dobrze. Choćby dzięki Robertowi Morse’owi (zrobił na mnie wielkie wrażenie), pacjentowi cierpiącemu na Hodgkina, który wciąż żył, jednak miał coraz mniej możliwości.

Po raz pierwszy spotkałem Morse’a, gdy odbywałem staż w General Hospital w Waszyngtonie. Był już zdiagnozowany i przeszedł radioterapię. Pewnego razu jego współlokatorzy zauważyli, że Morse wydaje się zamroczony i że ma gorączkę. Wezwali karetkę, która zabrała go do szpitala. Okazało się, że ma zapalenie opon mózgowych wywołane przez pneumokoki. Było ono rzadko spotykane u tak młodych osób, jednak nie było wyjątkowe u pacjentów z chorobą Hodgkina. Na szczęście lekarzem prowadzącym Morse’a był Monroe Romansky, specjalista od chorób zakaźnych, a zarazem człowiek, który jako pierwszy użył penicyliny o długotrwałym działaniu. Umieralność na pneumokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych była bardzo wysoka, ale Morse’a udało się uratować.

Wtedy właśnie Morse stał się moim pacjentem. Kiedy ozdrowiał na tyle, że mógł mówić, odkryliśmy, że łączy nas wiele spraw. Był w moim wieku, skończył medycynę (chciał być psychiatrą). Kiedy zacząłem pracę w NCI, trafił do Instytutu w ślad za mną. Miał już za sobą radioterapię. Podawaliśmy mu jeden lek po drugim. Choroba nieco się cofnęła, ale nie zniknęła. Wiedzieliśmy, że wkrótce umrze.

Morse był wysoki, szczupły, miał krótkie rudawozłote włosy, szare oczy i poważne spojrzenie. Co tydzień przychodził do mnie do NCI na wizytę, zawsze ubrany w marynarkę i krawat. Co tydzień podawałem mu chlorambucyl i cyklofosfamid. Czasem zmieniałem dawkę. Żadna z tych wizyt nie trwała dłużej niż kilka minut. Zadawał mi wiele pytań. Chciał wiedzieć, dlaczego dostał dany lek, jakie ma działanie i jakie są skutki uboczne jego stosowania.

W czasie naszych spotkań rozmawialiśmy też o tym, jak to jest umierać w młodym wieku. Z początku czułem się niekomfortowo. Akademia medyczna nie przygotowuje do omawiania z pacjentami ich nadchodzącej śmierci. A ja, choć robiłem to dość często, wciąż nie potrafiłem się w takich sytuacjach odnaleźć. Morse powiedział mi, że potrzebuje tych rozmów, ponieważ to pomaga mu radzić sobie z tym, co go czeka. Najczęściej po prostu słuchałem. Czasami naciskał mnie, żebym odpowiedział na pytania, których chciałem uniknąć. „Jak umierają pacjenci z chorobą Hodgkina? Co się czuje? Czy jest to bolesne?”. Starałem się zmieniać temat, ale on chciał znać szczegóły. Chciał wiedzieć.

Wiek Roberta nie był czymś niezwykłym w przypadku choroby Hodgkina. Średnia wieku pacjentów, u których się ją diagnozuje, to trzydzieści dwa lata. On miał dwadzieścia osiem lat, tyle samo, co większość młodych lekarzy odbywających staże po ukończeniu studiów. Lecząc chorego na ziarnicę złośliwą, trudno było nie uświadamiać sobie, że podobna rzecz może przydarzyć się nam samym.

Aby zacząć testować chemioterapię kombinacyjną na pacjentach cierpiących na chorobę Hodgkina, Moxley i ja musieliśmy opracować szczegóły terapii i uzyskać zgodę Freia. Czułem już, że praca w NCI idzie mi dobrze. Staż, który odbyłem wcześniej w DC General, dał mi nawet pewną przewagę nad moimi rówieśnikami. Ci uczyli się w elitarnych instytucjach pod okiem słynnych profesorów, którzy dzielili się z nimi wiedzą o różnych sytuacjach i chorobach. Mieli jednak bardzo mało zajęć

praktycznych (jeśli w ogóle). W DC General nie wykładali słynni profesorowie, za to my – stażyści – musieliśmy zajmować się bardzo chorymi pacjentami. W praktyce uczyliśmy się radzić sobie z trudnymi zadaniami: monitorowania wyników EKG, dbania o zachowywanie równowagi elektrolitowej chorych. Często nie było czasu na konsultacje albo nie było nawet z kim konsultować danego przypadku. Dzięki temu znałem procedury medyczne i dobrze radziłem sobie w sytuacjach, z którymi inni pracownicy kliniczni mieli kłopoty. W Instytucie Raka chodziłem po szpitalu ze specjalnym, potrójnym stetoskopem, który dobrze służył diagnozowaniu szmerów w sercu. Koledzy często prosili mnie o pomoc, gdy podejrzewano u kogoś podobne objawy.

Nie byłem jednak do końca pewien tego, co robię. Cieszyłem się, że Moxley i ja myśleliśmy podobnie na temat choroby Hodgkina i chemioterapii kombinacyjnej. Nie mogłem płynąć pod prąd zupełnie sam. Moxley był dobrym towarzyszem – przystojny, wygadany, miał zdolności przywódcze i perlisty, melodyjny śmiech. Dokładnie wiedział, co chce osiągnąć w zawodzie. Gdy go poznałem, w dniu, w którym po raz pierwszy przyszliśmy do pracy, podaliśmy sobie ręce i wymieniliśmy kilka zwyczajnych pytań, takich jak: „Co zamierzasz robić, gdy skończysz staż?”, Moxley odpowiedział, że chce być dziekanem.

Zdziwiło mnie to. Zwykle dziekanem na akademii medycznej zostawało się pod koniec kariery, po zakończeniu kariery lekarza praktyka albo kiedy robiło się karierę naukową i wyczerpało już inne ciekawe możliwości pracy. Nikt nie chciał zaczynać od bycia dziekanem[6]. Uderzała mnie konkretność jego planów. Ja przecież byłem w NCI nie z uwagi na planowaną karierę, ale dlatego, że chciałem uniknąć Wietnamu. Marny był to plan.

Szybko się zaprzyjaźniliśmy. W ciągu pierwszych kilku miesięcy w NCI, kiedy wciąż chciałem zostać kardiologiem, odkryłem, że na Akademii Medycznej Uniwersytetu w Georgetown, oddalonej od NIH o 16 km wzdłuż Wisconsin Avenue, pracuje wybitny specjalista w tej dziedzinie, W. Proctor Harvey. W czwartkowe wieczory organizował on wspaniałe konferencje. Odbywały się w audytorium szpitala uniwersyteckiego, które dysponowało sprzętem odtwarzającym dźwięki i szmery wydawane przez serce. To właśnie Harvey zaprojektował potrójny stetoskop, który nosiłem wokół szyi w Instytucie Raka. Uwielbiałem jego wykłady i co tydzień zaciągałem na nie Moxleya. Chodziliśmy po nich na piwo do Au Pied de

Cochon, małej, dość ciemnej i przytulnej knajpki na Wisconsin Avenue, by rozmawiać o tym, co usłyszeliśmy.

Pewnego dnia w trakcie takiego spotkania w Au Pied de Cochon dyskutowaliśmy o chłoniaku Hodgkina. W czasie, gdy odbywał staż w Brigham Hospital w Bostonie, Moxley opiekował się pewną szczególną pacjentką – młodą, dwudziestoparoletnią kobietą. Podawano jej różne leki, ale żaden nie działał. Kiedy ujrzał ją po raz pierwszy, leżała na oddziale kobiet w otwartej przestrzeni, gdzie łóżka były przedzielone parawanami. Później przeniesiono ją do osobnego pokoju na piętrze, na które trafiali najciężej chorzy pacjenci, by umrzeć. Moxley bezsilnie przyglądał się, jak choroba boleśnie wyniszcza kobietę. Fakt, że byli w podobnym wieku, wzbudził w nim niepokój. „Masz świadomość, że to mogło się przytrafić tobie” – wspominał, nachylając się nad swoim piwem.

Tamtego wieczoru zaczęliśmy zastanawiać się nad zastosowaniem chemioterapii kombinacyjnej w leczeniu choroby Hodgkina, na wzór tego, co Frei i Freireich robili na oddziale białaczki. Mieliśmy już ogólne wyobrażenie. Robiliśmy notatki na restauracyjnych serwetkach. Coraz bardziej podnosiliśmy głosy, a ludzie zaczęli dziwnie nam się przyglądać. Pewnie wynikało to z połączenia ekscytacji i piwa. Już tamtej nocy ustaliliśmy, jak powinien wyglądać protokół badań.

Wówczas napotkaliśmy pierwszy problem: dane z badań nad myszami L1210 wskazywały, że musieliśmy mieć cztery różne leki, z których każdy działał podany pojedynczo, i które podane łącznie mogą być skuteczne w walce z komórkami nowotworowymi. Nie dysponowaliśmy jednak czterema specyfikami, które zwalczały chłoniaka Hodgkina. Mogliśmy użyć iperytu azotowego lub jednego z jego doustnych wariantów, chlorambucylu i cyklofosfamidu. Mogliśmy użyć alkaloidu roślinnego z katarantusa różowego, winkrystyny lub winblastyny. Wszyscy sądzili, że winblastyna jest skuteczniejsza w leczeniu ziarnicy, ale naszym zdaniem z danych nie wynikała jakaś zasadnicza różnica, a winkrystyna była znacznie mniej toksyczna dla szpiku kostnego, więc ją właśnie wybraliśmy do naszego badania. A zatem mieliśmy dwa z czterech leków. Po długich dyskusjach (i kolejnych piwach), postanowiliśmy dodać kortykosteroidy, które tłumiły produkcję limfocytów w węzłach chłonnych. Wciąż jednak potrzebowaliśmy jednego specyfiku.

Nie chciałem włączać w to karmustyny, mojego wybuchowego projektu, mimo że miałem dowody na to, iż była skuteczna w przypadku zaawansowanego stadium choroby Hodgkina. W toku badań zorientowałem się bowiem, że ten związek chemiczny powoduje opóźnione, toksyczne skutki uboczne. Posługiwanie się nim było trudne.

W grę wchodził jeszcze jeden lek, którego – jak sądziłem – mogliśmy użyć: *ibenzmethyzin*, który jest inhibitorem monoaminooksydazy. Blokuje on monoaminooksydazę (MAO) przed rozkładem neurotransmiterów monoaminowych. Dzięki temu są one dostępne dla mózgu. Neurotransmitery między innymi pomagają w regulowaniu emocji i „dbają” o komórki nerwowe. Inhibitory MAO były dotąd wykorzystywane jako antydepresanty i nikomu nie przychodziło do głowy, że mogą okazać się pomocne w leczeniu raka. Wyglądało jednak na to, że ten konkretny będzie skuteczny.

Lek ten (*ibenzmethyzin*) był testowany w Europie u pacjentów cierpiących na raka, a od francuskiego naukowca, który przybył do nas z wizytą, Georges’a Mathé, dowiedziałem się, że szczególnie obiecujące rezultaty dawał w chorobie Hodgkina. Być może *ibenzmethyzin* właśnie powinien być naszym czwartym lekiem. W ciągu następnych trzech miesięcy dwoiłem się i troiłem, żeby znaleźć pacjentów do fazy pierwszej i drugiej badań nad tym związkiem chemicznym.

Bardzo szybko stało się jasne, że rzeczywiście działała – i to wyłącznie na chłoniaka Hodgkina. Moxley i ja mieliśmy zatem cztery leki potrzebne do skonstruowania chemioterapii kombinacyjnej. Wspólnie ułożyliśmy plan badania, nieustannie przesyłając między sobą dokument, by mógł nad nim pracować ten z nas, który akurat miał czas.

Wkrótce uświadomiliśmy sobie, że czeka nas jeszcze jeden problem do rozwiązania. W leczeniu białaczki dziecięcej łączone medykamenty podawano w bardzo dużym tempie, codziennie przez jak najdłuższy okres, by wybić wszystkie – co do jednego – chore ciałka szpiku kostnego i te krążące po krwiobiegu. Potem modlono się, żeby u pacjenta zostało tyle zdrowych komórek macierzystych w szpiku, by ten zdążył się zregenerować. I często tak się działo.

Nie chcieliśmy jednak uszkadzać szpiku osób z guzami litymi. Co więcej, mieliśmy zamiar tego unikać, bo odporność tych chorych malała wraz ze spadkiem wskaźników morfologii krwi. Potrzebowaliśmy w tym

przypadku innego harmonogramu dawkowania; takiego, który zabije komórki ziarnicy, ale szpik kostny pozostawi w miarę nienaruszony. Nie mieliśmy zbyt wielu danych, które mogłyby nam pomóc podjąć decyzję, postanowiliśmy więc arbitralnie poddawać pacjentów cyklom leczenia co 21 dni.

Pewnego dnia, już po sporządzeniu protokołu, robiłem codzienny obchód po „kubełki z miodem", gdy wpadłem na korytarzu na Canellosa i Moxleya. Powiedzieliśmy Canellosowi, nad czym pracujemy i pokazaliśmy mu nasz plan. Roześmiał się. „Nie róbcie czegoś, czego na dalszym etapie waszej kariery będziecie się wstydzić" – powiedział.

Wspólnie z Moxleyem poprosiliśmy o spotkanie Toma Freia. Chcieliśmy omówić z nim nasz plan. Zgodził się. Spotkaliśmy się w jego gabinecie na 12. piętrze. Przedstawiliśmy Freiowi naszą koncepcję badań. Spodobała się mu. Jego zdaniem było jednak za wcześnie na *ibenzmethyzin*, który zresztą przemianowano już na prokarbazynę, bo zbyt mało wiadomo było na temat jego długoterminowych skutków ubocznych. Zasugerował, abyśmy zamiast tego użyli metotreksatu, leku przeciwbiałaczkowego wykorzystywanego w programie VAMP.

Byłem rozczarowany. Frei jednak wyjaśnił, że kilka lat wcześniej prowadził badanie, w którym metotreksat podawano ludziom z chłoniakiem. Rezultaty nie były imponujące, ale gdy dawka była wystarczająco wysoka, pojawiała się odpowiedź na kurację. Znaliśmy wyniki tego badania. Brało w nim udział niewielu pacjentów, a dane nie były specjalnie zachęcające. Czuliśmy jednak, że nie powinniśmy się sprzeciwiać Freiowi. Mieliśmy szczęście, w końcu pozwolił nam rozpocząć nasze badanie. Zasugerował jednak, żebyśmy zastosowali harmonogram, który okazał się skuteczny w przypadku myszy Skippera i chorych na ostrą białaczkę. Nie byliśmy pewni, że harmonogram testowany na myszach będzie skuteczny w przypadku ludzi, ale nie mieliśmy żadnego innego pomysłu.

Z pomocą Freia nazwaliśmy nasz protokół inicjałami nazw leków, które wybraliśmy. „M" od iperytu azotowego [*nitrogen mustard*], którego pochodną był cyklofosfamid. „O" od Oncovinu, nazwy handlowej winkrystyny (potrzebowaliśmy samogłoski). „M" od metotreksatu. Oraz „P" od prednizonu, będącego kortykosteroidem. MOMP. Ustaliliśmy, że nasza radykalna terapia będzie trwała dziesięć tygodni, czyli cztery

tygodnie dłużej niż chemioterapia jednolekowa, którą zwykle stosowano do leczenia choroby Hodgkina. Opuściliśmy gabinet Toma w doskonałych nastrojach. I wtedy rozpętało się piekło.

Nie uwzględniliśmy w naszych planach Paula Carbone'a. To do niego powinniśmy byli się udać w pierwszej kolejności, ponieważ był naszym bezpośrednim przełożonym. Przyzwyczailiśmy się jednak do ignorowania go. Jack i ja instynktownie uznaliśmy, że nie okaże entuzjazmu dla naszego planu – w końcu nikt nie posługiwał się chemioterapią kombinacyjną w dwunastej części skrzydła zachodniego – więc nawet nie spytaliśmy go o zdanie. Przypuszczaliśmy, że zablokuje nasz projekt, zanim w ogóle zaczniemy; i mieliśmy rację. Nie okazał entuzjazmu. Nie przyszło nam jednak do głowy, jak bardzo daleki od entuzjazmu będzie, gdy dowie się, że go zlekceważyliśmy.

Kiedy Carbone dowiedział się o MOMP od Freia, dostał szału. Stwierdził, że jakiekolwiek nasze badanie będzie rywalizowało o pacjentów z jego badaniem, w ramach którego porównywano skuteczność dwóch leków względem siebie; a do tego robiono to w dużej skali, gdyż w kooperacji z różnymi szpitalami. Carbone uważał ponadto naszą koncepcję za niedorzeczną. Argumentował, że nie było wystarczających dowodów na to, by próbować chemioterapii kombinacyjnej na pacjentach z guzami litymi. To mogło być zbyt niebezpieczne.

Carbone nie był jedynym, który się wkurzył. Ralph Johnson, główny radiolog, również się wściekł, gdy Frei powiedział mu o naszej propozycji. Liczył bowiem na to, że wszystkie osoby z chorobą Hodgkina włączy do swojego nowego badania, w którym testował szersze zastosowania radioterapii. Sądził, że jego badanie jest znacznie ważniejsze niż badanie Carbone'a i nasze.

Moxley i ja nieświadomie zaczęliśmy więc toczyć naszą pierwszą „wojnę" o wpływy. Celem byli pacjenci cierpiący na chorobę Hodgkina, na których popyt był duży. Wszyscy poza Freiem mówili, że proponujemy coś niedorzecznego. Carbone i Johnson zażądali, żebyśmy zrezygnowali z naszego projektu. Jednak Frei nie wycofał swojego poparcia dla nas. Zorganizował spotkanie, na które zaprosił Paula Carbone'a, Ralpha Johnsona, Moxleya i mnie. Ku mojemu zaskoczeniu, stawił się na nim również Freireich; przysunął dla siebie krzesło. Spotkanie szybko

przeobraziło się w coś na wzór „Towarzystwa Bełkotliwych Czubków” (zabrakło tylko tablic).

Johnson, zawsze impulsywny, szybko się zagotował. „To badanie będzie wykroczeniem przeciwko sztuce lekarskiej!” – grzmiał. – „Nie chcę mieć z nim nic wspólnego!”.

Moxley i ja spojrzeliśmy na siebie. Powstrzymaliśmy się od stwierdzenia tego, co oczywiste: że my również nie chcemy, aby miał z nim cokolwiek wspólnego. Carbone tak się rozindyczył, że jego urywana mowa stała się jeszcze bardziej niezrozumiała niż zwykle. W końcu zamilkł. Freireich siedział, co dlań typowe, w milczeniu. Na jego twarzy błąkał się uśmiech.

Frei pozwolił wypowiedzieć się również nam: mnie i Moxleyowi. Następnie zaproponował rozwiązanie: mogliśmy rozpocząć prace nad MOMP, ale z pewnymi ograniczeniami. Przede wszystkim mogliśmy przyjąć do badania jedynie czternastu pacjentów, aby nasze badanie nie odbiło się negatywnie na pracach innych naukowców.

Czternastka była liczbą magiczną. Pozwalała na testowanie nowego leku w drugiej fazie, na co właśnie liczyliśmy w przypadku MOMP. Jeśli u tych czternastu pacjentów nie odnotujemy obiecujących wyników, prawdopodobnie większa ich liczba także nie zareagowałaby na lek. Badanie nad takim lekiem się zarzuca. Jeśli w więcej niż dwóch przypadkach odnotowujemy odpowiedź na terapię, czyli jeśli u niektórych pacjentów guz się cofa, można kontynuować testy.

Ralph Johnson brał na radioterapię ludzi we wczesnym stadium choroby, natomiast my do MOMP – tych z zaawansowanym rakiem. W ten sposób udawało się nam uniknąć rywalizacji. Musieliśmy konsultować z nim wszystkie nasze przypadki. Jeśli jego zdaniem któryś z naszych pacjentów powinien przejść naświetlania, musieliśmy się na to zgodzić i dopiero wtedy przyjmowaliśmy go do programu MOMP.

Musieliśmy sami wyszukać, przyjąć na oddział i osobiście zaopiekować się czternastoma pacjentami, a do tego wykonywać nasze codzienne obowiązki. Nie mogliśmy skorzystać z pomocy żadnego z pracowników klinicznych, gdyż poświęcali się oni innym chorym – z badania Carbone’a. Musieliśmy też prowadzić naszą terapię w tzw. odwrotnej izolacji.

Oznaczało to, że nikt nie mógł wejść do pokoju pacjenta bez założenia fartucha chirurgicznego oraz sterylnych rękawic. Były to środki ostrożności, które musiały być przedsięwzięte, jako że jedną z

charakterystycznych cech chłoniaka Hodgkina jest poważny defekt immunologiczny (nawet u pacjentów z chorobą we wczesnym stadium). Można go było wykryć, obserwując choćby skórę tych chorych. Mieli oni anergię, czyli ich układy odpornościowe działały wadliwie. Byli przez to podatni na infekcje, w szczególności grzyby, gruźlicę, ale także inne bakterie.

W dwunastej części skrzydła zachodniego leżało mnóstwo osób, które cierpiały na ziarniniaka grzybiastego, czyli chłoniaka skóry, który powodował otwarte, łuszczące się rany. Owrzodzenia te były źródłem ciągłych infekcji, które mogły okazać się niebezpieczne dla życia ludzi, których wskaźniki krwinek białych mogły bardzo mocno obniżyć się z powodu eksperymentalnej chemioterapii; nie chcieliśmy, by nasi pacjenci z chorobą Hodgkina byli narażeni na infekcje i to akurat wtedy, gdy ich szpik kostny atakowany był przez toksyczne lekarstwo.

Odwrotna izolacja była pomysłem Freireicha. „Vince, czyste powietrze jest lepsze od brudnego powietrza” – powiedział, a był to jeden z niewielu przypadków, gdy przerwał swe milczenie. Pracował nad nową, plastikową bańką, która obejmowała łóżka dzieci chorych na białaczkę. Miała specjalny filtr sterylizujący powietrze. Dzieci mogły w niej trwać przez długi czas bez infekcji, mimo że ich szpik był pozbawiony normalnych białych krwinek. Chętnie skorzystałem z jego rady. Wierzyłem wówczas prawie we wszystko, co mówił.

Było to iście salomonowe rozwiązanie. Nikt nie był w pełni zadowolony, ale wszyscy mogli zająć się swoimi sprawami. Frei sprzeciwił się wszystkim – dla nas; Moxley i ja zastanawialiśmy się przez krótką chwilę, czy warto było narażać się na tyle kłopotów. Jednak przedyskutowawszy sprawę nad paroma piwami w Au Pied de Cochon, postanowiliśmy iść naprzód.

Pierwsze ogłoszenie o tym, że poszukujemy pacjentów do badania, zamieściliśmy w piśmie naukowym we wrześniu 1963 roku. Nie było łatwo znaleźć odpowiednich chorych. Chcieliśmy, żeby były to osoby, które wcześniej nie przechodziły leczenia, ponieważ wcześniejsze kuracje mogły sprawić, iż komórki rakowe wiedziały, jak przechytrzyć leki. Nadto pacjenci musieli chcieć iść z nami w nieznane.

Od razu postanowiliśmy, że będziemy z nimi szczerzy. Nie zawsze tak się postępowało wobec chorych na raka. Memorial Sloan Kettering Cancer

Center nazywało się kiedyś Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases. Lekarze jednak, i to jeszcze w latach 50. i 60., często ukrywali diagnozy przed pacjentami. W Sloan Kettering wielu ludzi łudziło się, że cierpią na „chorobę powiązaną".

Wprawdzie Kodeks Norymberski, stanowiący pokłosie nazistowskich eksperymentów na Żydach z czasów II wojny światowej, zmienił dotychczasowe zasady[7]. Stanowił, że absolutną koniecznością jest dobrowolna zgoda pacjenta na prowadzenie na jego organizmie eksperymentalnego leczenia. Jednak nie precyzował, w jakiej formie zgoda owa miała zostać pozyskana, a nikt nikomu nie patrzył przez ramię. I nikt tego nie kontrolował. To była rola śledczych.

Moxley i ja odbywaliśmy z każdym pacjentem rozmowę, tłumaczyliśmy, na czym jego choroba polega, jakie są obecnie dostępne terapie i dlaczego robimy to, co robimy. Omawialiśmy również ryzyko. Mówiliśmy, że jest to eksperyment, który naszym zdaniem pomoże, ale jego konsekwencje mogą być bardzo poważne i że istnieje również odległa – choć nie nierealna – groźba tego, że leczenie skończy się śmiercią. A ponieważ wiedzieliśmy, że nowo zdiagnozowani pacjenci odczuwają nazbyt duże napięcie, aby zapamiętać 10 proc. z tego, co zostało powiedziane w pierwszej rozmowie z lekarzem, prowadziliśmy jeszcze z każdą z tych osób dwie lub trzy kolejne rozmowy.

Kilku potencjalnych pacjentów prawie zrezygnowało z udziału, ale w końcu udało się uzbierać grupę. Rekrutowali się spośród osób w przedziale wiekowym od dwudziestu do pięćdziesięciu lat. Wśród nich była dwudziestotrzyletnia kobieta z dużym guzem złośliwym na klatce piersiowej; chciała wypisać się z badania, ale matka przekonała ją, żeby została. Był też trzydziestopięcioletni mężczyzna z Wirginii Zachodniej, którego rak był mniej zaawansowany. Była czterdziestoczteroletnia matka małych dzieci w zaawansowanym stadium, która bała się zarówno wziąć udział w badaniu, jak i zrezygnować z niego. W naszej grupie chorych znalazł się też peruwiański lekarz.

Postanowiliśmy także leczyć Roberta Morse'a, ale z racji tego, że nie pasował do protokołu, znalazł się poza badaniem, to znaczy miał nie być uwzględniony w wynikach. Na bieżąco informowałem go o naszych planach i wspólnie z Moxleyem opracowywałem uzasadnienie dla poddania go leczeniu. Miałem wątpliwości co do tego, czy poddać go terapii.

Obawiałem się, że może być bardzo niebezpieczna dla osoby, która była już wcześniej leczona. Sądziłem, że szpik Morse'a jest w fatalnym stanie. Jednak, jak słusznie zauważył Morse, miał on niewiele do stracenia. Miał do wyboru pewną śmierć i możliwą śmierć.

Wszyscy nasi kuracjusze byli hospitalizowani w NCI. Każdy otrzymał trzy cykle chemioterapii: pierwszego dnia cyklofosfamid, winkrystyna oraz metotreksat, czwartego dnia kolejna dawka metotreksatu, ósmego dnia następna dawka cyklofosfamidu, winkrystyny i metotreksatu, a jedenastego – jeszcze jedna dawka metotreksatu. Codziennie brali prednizon, który nie był toksyczny dla szpiku kostnego. Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu czekaliśmy 10 dni na to, aż ich szpik się zregeneruje. Cała terapia trwała około dwóch i pół miesiąca.

Skutki uboczne były widoczne niemal natychmiast. Po korytarzach niósł się odgłos wymiotowania. Każdej nocy Moxley i ja chodziliśmy między salami chorych w strachu przed tym, co może się wydarzyć. W ciągu następnych kilku tygodni schudli i stali się apatyczni, a ilość płytek w ich krwi spadała coraz niżej i niżej, do niebezpiecznych poziomów.

Mieliśmy świadomość, że metotreksat w dawce, którą musieliśmy podać, aby uzyskać odpowiedź – w szczególności ostatnia dawka podawana jedenastego dnia – jest bardzo toksyczny. Podobnie jak inne leki, nie tylko niszczył szpik kostny, ale powodując dotkliwe owrzodzenia w jamie ustnej, które dla bakterii były furtką do krwiobiegu, narażał pacjentów na wysokie ryzyko infekcji. U niektórych w wyniku działania winkrystyny dochodziło do opadania stopy; choć na szczęście w mniejszym zakresie, niż to widziałem u dziewczynki, którą zajmowałem się na oddziale Freireicha.

Szybko też doszły nas pomyślne wieści. Dwunastu spośród czternastu pacjentów doznało całkowitej remisji, co znaczyło, że wszystkie objawy guza zniknęły. W większości przypadków stało się to w czasie pierwszego cyklu chemioterapii, czyli zanim Johnson zyskał szansę na poddanie ich radioterapii. To był ekscytujący dzień, gdy Moxley wszedł do pokoju jednego z pacjentów i obwieścił: „Wygląda na to, że guz wziął w łeb".

Nikt nie zmarł. Doszło jednak do nawrotów. Przy zastosowaniu jednego leku do leczenia choroby Hodgkina guz znikał na miesiąc, może dwa, a potem powracał. Spośród dwunastu pacjentów, którzy doznali pełnej remisji, dziewięciu nie miało nawrotów. Spośród trzech, którzy mieli

nawroty, u dwóch doszło do nich w ciągu dwóch miesięcy, natomiast u trzeciego – w ciągu dwunastu miesięcy.

Robert Morse także dobrze odpowiadał na leczenie. Jednakże, kiedy leczenie zostało zakończone, wciąż miał objawy raka. Guz wkrótce ponownie rozrósł się i niedługo po tym Morse zmarł. Moxley i ja poniewczasie zdaliśmy sobie sprawę z tego, że popełniliśmy błąd, wstrzymując leczenie, gdy wciąż były rezultaty. Skrupulatnie trzymaliśmy się protokołu i zakończyliśmy kurację po prostu dlatego, że tak zakładał pierwotny plan. Była to lekcja, której nigdy nie zapomniałem. W ciągu swojej kariery widziałem jak inni lekarze popełniają ten błąd raz po raz, również w przypadku mojego przyjaciela Lee.

Udowodniliśmy, że zastosowanie terapii jest względnie bezpieczne u pacjentów z guzami litymi. Łatwo udało nam się przejść II fazę badania. Mogliśmy pracować dalej. Program został jednak sklecony nazbyt szybko. Przeprowadziliśmy badanie zbyt prędko i zbyt wielu chcieliśmy zadowolić. Ralph Johnson nalegał, aby około jednej trzeciej chorych poddać naświetlaniu, więc trudno było orzec, co przypisać radiacji, a co chemioterapii. Potrzebowaliśmy też bardziej precyzyjnego harmonogramu dawkowania, a także skuteczniejszego i mniej toksycznego leku, niż metotreksat. Biorąc pod uwagę, że przetestowaliśmy leczenie na zaledwie czternastu pacjentach, a dodatkowo niektórzy poddani też zostali naświetlaniom, próba okazała się zbyt mała, by móc wyciągnąć z niej dalekosiężne konkluzje.

Nie byliśmy zadowoleni, jednak coś udało się nam osiągnąć. Pospieszyliśmy zaprezentować nasze wyniki na jednej z konferencji poświęconych nowotworom, organizowanej przez Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Rakiem [*American Association for Cancer Research, AACR*]. Te konferencje odbywały się w Filadelfii od 1965 roku. Rzucaliśmy z Moxleyem monetą, żeby zadecydować, kto będzie prezentował wyniki w AACR oraz czyje nazwisko ukaże się jako pierwsze w artykule, który zamierzaliśmy opublikować. Moxley wygrał rzut monetą i postanowił, że chce, by artykuł opatrzono najpierw jego nazwiskiem. Był zadowolony. „Rzucam cię na pożarcie wilkom z AACR” – powiedział, śmiejąc się. Nie żartował.

Każdej wiosny Amerykańskie Towarzystwo Badań Klinicznych spotykało się w Atlantic City. W 1964 roku wziąłem udział w konferencji.

William Dameshek, hematolog z Ośrodka Medycznego w New England i największy krytyk chemioterapii, stworzył coś w rodzaju „Krwawego Klubu”. Owa wąska grupa hematologów zbierała się, żeby dyskutować o nowych odkryciach naukowych w czasie, gdy odbywała się tamta większa konferencja. Dwa lata z rzędu zapraszano Freia i Freireicha, aby zaprezentowali wyniki swych prac. Zaproszenie było ustawką mającą na celu zdyskredytowanie ich. Nieraz się zastanawiałem, po co w ogóle tam jeździli.

W czasie, kiedy miałem zaprezentować MOMP podczas spotkania AACR, już widziałem, jak Freia i Freireicha rozerwano na strzępy w Atlantic City. Nie mówiąc już o tym, jak co tydzień ich rugano na zebraniach szpitalnych. Na sesję w Mieście Braterskiej Miłości przyjechało dwustu ludzi. Spotkaniu przewodniczył David Karnofsky, kierownik programu chemioterapii w Memorial Hospital w Nowym Jorku, a zarazem wielce szanowany specjalista od białaczki i chłoniaka.

W prezentacji podkreśliłem, że u większości naszych pacjentów guzy zniknęły, a potwierdzały to wszelkie przeprowadzone przez nas badania. Jeszcze nigdy nie udało się tego osiągnąć u pacjentów z guzami litymi, więc byłem ciekawy reakcji słuchaczy. „Nasi pacjenci doznali więc całkowitej remisji” – powiedziałem, delektując się dramatyczną konkluzją.

Czekałem na to, co zrobi widownia. Na pewno będzie wiele pytań o naszą metodologię i tak dalej. Jednak zanim ktokolwiek zdołał cokolwiek powiedzieć, Karnofsky złapał mikrofon i jął łajać mnie za posługiwanie się terminem „całkowita remisja” dla zaniku guzów u naszych pacjentów.

„Termin ten jest zarezerwowany dla białaczki, ponieważ można zmierzyć komórki w krwiobiegu i szpiku kostnym” – powiedział. – „W chemioterapii guzów litych jest bezużyteczny”.

Sądziłem, że to, co mówi, jest głupie. I że przeoczył naszą konkluzję. Termin „całkowita remisja” nie był używany w chemioterapii guzów litych, ponieważ nigdy wcześniej nie widziano, żeby guz lity znikł. Karnofsky był jednak półbogiem. Ja byłem nikim.

Karnofsky udostępnił mikrofon innym. Nikt nie zarzucał mi brutalności. Moja prezentacja właściwie wzbudziła małe zainteresowanie. Karnofsky nadał dyskusji ton. Zadano kilka zdawkowych pytań na temat skutków ubocznych. I tyle. Nikt nie pytał, jak i dlaczego wybraliśmy użyte w terapii leki albo o szczegóły uzasadnienia zastosowania nowego podejścia w

leczeniu. Mikrofon wyraźnie trząsł się w moich rękach, kiedy dziękowałem Karnofsky’emu za moderowanie panelu.

Oficjalnie dołączyłem do grona Ludwika Truciciela, Freia, Freireicha i im podobnych. Byłem chemioterapeutą. Dobrze poznałem, jak to było robić coś przeciwko powszechnie przyjętym zasadom. Wróciłem do domu jeszcze bardziej niż kiedykolwiek zdeterminowany do tego, ażeby zyskać prawo do używania terminu „całkowita remisja”. Był tylko jeden sposób na to: moi pacjenci musieli nie tylko odpowiadać na leczenie, ale musieli przeżyć. Potrzebowaliśmy większego i lepszego badania.

[1] Freireich E. i in.: *Quadruple Combination Therapy (VAMP) for Acute Lymphocytic Leukemia of Childhood*, „Proceedings of the American Association for Cancer Research" 1964, nr 5, s. 20.

[2] Frost P., DeVita V.: *Pigmentation due to a New Antitumor Agent: Effects of Topical Application of BCNU (1,3-Bis [2-Chloroethyl]-1-Nitrosourea)*, „Archives of Dermatology" 1966, nr 94, s. 265–268.

[3] Hodgkin T.: *On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen*, „Medico-Chirurgical Transactions" 1982, nr 17, s. 69–97.

[4] Reed D.M.: *On the Pathological Changes in Hodgkin's Disease, with Especial Reference to Its Relation to Tuberculosis*, „Johns Hopkins Hospital Reports" 1902, nr 10, s. 133–196.

[5] Easson C., Russell M.H.: The Cure of Hodgkin's Disease, „British Medical Journal" 1963, nr 1, s.1704–1707.

[6] Jack Moxley odszedł z NCI na Uniwersytet Harvarda. Tam dalej studiował. Na przyjęciu spotkał dziekana szkoły medycznej tej uczelni i zapytany o plany na przyszłość udzielił tej samej co mnie odpowiedzi. Został jego asystentem. Trzy lata później, obejmując stanowisko na Uniwersytecie w Maryland, został najmłodszym dziekanem akademii medycznej w kraju – przyp. autora.

[7] Dokument: „Trials of War Criminals Before the Nuremberg Military Tribunals Under Control Council Law No. 10". Źródło: amerykański monitor rządowy (Government Printing Office), Waszyngton 1949.

Rozdział 4
MOPP

Wiedziałem, dlaczego inni lekarze nie chcieli iść w nasze ślady. Rak jest jedną z najtrudniejszych do leczenia chorób. Prawie nic nie wiedzieliśmy o tym, dlaczego się pojawia i jak się rozwija, stale towarzyszyło nam więc poczucie bezsilności. Bezradni czuli się też naukowcy.

Medycyna jest z definicji konserwatywną dziedziną nauki. W pewnym sensie zresztą taka być powinna. Zależy od niej ludzkie życie. Niestety, w przypadku raka dostępne terapie nie działały. Gdy nie dokonujemy postępu, ludzie, którzy chcą żyć, umierają.

Większość badań zaprezentowanych podczas konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Rakiem (AACR) była nudna i opierała się na paradygmacie laboratoryjnym. Narzędzia służące badaniu raka na poziomie komórkowym były bardzo ograniczone. Rak był jak czarna skrzynka. Można było mu się przyjrzeć, ale podważenie wieka i wejrzenie do środka wciąż było niemożliwe. Badania kliniczne także nie wnosiły niczego nowego. Większość z nich dotyczyła użycia nowych pochodnych starych leków albo ich farmakologii. W tamtych czasach farmakologia właśnie wiodła prym w badaniach nad rakiem. Na konferencji owładnęło mnie poczucie bezsensowności naszych wysiłków.

Kiedy Karnofsky beształ mnie publicznie na forum AACR, nie przypuszczał pewnie, że nie uda mu się mnie zahukać. Postanowiłem kontynuować badania nad prokarbazyną, lekiem, z którego Frei kazał nam zrezygnować na rzecz metotreksatu, gdy opracowywaliśmy MOMP, bo jego zdaniem za mało było wiadomo o toksycznych właściwościach tego związku chemicznego. Okazało się, że w leczeniu chłoniaka był nie tylko skuteczniejszy od metotreksatu, ale też mniej trujący dla szpiku kostnego.

Jeszcze w czasie, gdy prezentowałem wyniki MOMP, zacząłem rekrutację pacjentów do kolejnego badania, udoskonalonego MOMP. Zastąpiłem w nim metotreksat prokarbazyną. Oznaczało to konieczność nadania terapii nowego akronimu. MOMP stał się MOPP-em.

W MOPP zmienione miało być też dawkowanie i harmonogram podawania leków. Frei nalegał, abyśmy ustalili taki sam harmonogram, jak w przypadku VAMP. Oznaczałoby to, iż zakładamy, że tok rozwoju raka w przypadku choroby Hodgkina jest taki sam, jak w białaczce. Nie byłem pewien, czy rzeczywiście tak jest. Nie mieliśmy jednak innego pomysłu.

Wkrótce uzyskaliśmy nowy instrument badawczy: trytowaną tymidynę [*tritiated thymidine*]. Tryt to radioaktywny atom wodoru potrafiący przyczepiać się do tymidyny, która jest jednym z czterech organicznych związków chemicznych DNA. Gdy znaczyło się trytowaną tymidyną komórki syntetyzujące DNA, niewielka grupa komórek scalała się z jej DNA. Była więc czymś w rodzaju komórkowego GPS, czyli urządzenia nawigującego.

Aby śledzić aktywność leczonych komórek, brało się szkiełko z komórkami i nakładało na nią film fotograficzny. W badaniu mikroskopowym widać było, jak radioaktywne cząsteczki wewnątrz komórek naświetlają film – objawiały się pod postacią czarno-srebrnych kropek w komórkach, w których się znalazły. W ten sposób mogliśmy dokładnie przyglądać się zachowaniu ciałek.

Komórki rakowe są najbardziej podatne na chemioterapię w chwili, gdy dokonują podziału. Ważne było więc dla nas tempo podziału komórek. Bardzo chciałem wiedzieć, jak często dzieliły się komórki białaczki w porównaniu z komórkami chłoniaka Hodgkina. Nakłoniłem do pomocy Rona Yankee, który pracował w pobliskim laboratorium w Instytucie Raka (NCI), i który był moim przełożonym na Uniwersytecie Michigan.

Yankee i ja przez dwanaście godzin podawaliśmy trytowaną tymidynę naszym myszom – wstrzykiwaliśmy im substancję chemiczną bezpośrednio do brzuchów rozdętych od komórek nowotworowych, które tam implantowaliśmy. Po zakończeniu cyklu komórkowego (około dwunastu godzin), pobieraliśmy te ciałka z brzuchów myszy i – zwykle z Howardem Skipperem stojącym nam nad głowami – oglądaliśmy próbę pod mikroskopem, licząc, ile komórek dokonało podziału w ciągu jednego cyklu. Skipper uważał, że marnujemy czas oraz że jego badania z liczeniem

komórek, które przeprowadził na myszach L1210 wystarczały do opracowania harmonogramu podawania leku. Jednak ja chciałem mieć co do tego pewność.

Praca była żmudna. Polegała na wielogodzinnym przyglądaniu się komórkom przez okular mikroskopu i liczeniu kropkowanych ciałek dokonujących kolejnych podziałów. Ale było warto. Stosunek liczby komórek, które dokonują podziału, do całkowitej liczby komórek nowotworowych nazywa się frakcją wzrostową. Przypatrując się podziałom, zauważyliśmy coś niezwykłego. Dokładnie każda komórka białaczkowa L1210 dokonywała podziału co 12 godzin. Frakcja wzrostowa wynosiła więc 100 procent.

To było zadziwiające. Jeśli komórki są najbardziej podatne na działanie leków chemioterapeutycznych w czasie podziału komórkowego, to ciałka białaczki L1210 powinny doskonale reagować na leczenie, gdyż dokonują podziału w każdym cyklu. Czy tak samo było w przypadku innych rodzajów raka, w tym choroby Hodgkina?

Chciałem zbadać komórki ziarnicy złośliwej pobrane od człowieka, ale było to niemożliwe. Było ich zbyt mało, a wielokrotne pobieranie próbek tkanki z guzów pacjentów wiązałoby się ze sprawianiem im dodatkowego bólu. Mortimer Mendelsohn, naukowiec z Uniwersytetu Pensylwanii, przeprowadził na gryzoniach badanie poświęcone frakcji wzrostowej w guzach litych, kategorii nowotworów, do której należy również choroba Hodgkina. Jego wyniki wskazywały, że frakcja wzrostowa komórek nowotworowych w przypadku guzów litych nie przekracza 20 procent.

Oznaczało to, że wiele komórek w guzach litych nie będzie dzieliło się w danym cyklu. Jeśli to prawda, leczenie takich nowotworów powinno odbywać się w długich cyklach, znacznie dłuższych niż te określone dla terapii VAMP. Uderzenie we wszystkie komórki rakowe w momencie, gdy dokonują podziału, prawdopodobnie zajmie wiele miesięcy. Potencjalnie był to pewien problem. Zakładaliśmy, że będziemy oszczędzać szpik pacjenta. Musieliśmy w związku z tym dowiedzieć się, jak odbywa się wymiana komórek w szpiku kostnym. Seymour Perry, hematolog badający tworzenie komórek szpiku kostnego u zdrowych ludzi, obserwował ten proces za pomocą trytowanej tymidyny. Yankee i ja przyglądaliśmy się temu samemu u myszy. Odkryliśmy, że cykl życiowy komórek mysiego szpiku kostnego trwa o połowę krócej niż w przypadku ludzkiego szpiku.

W ramach badań laboratoryjnych wystawialiśmy zarówno ludzki, jak i mysi szpik kostny na wysokie dawki chemioterapii i porównywaliśmy czas regeneracji. Okazało się, że u myszy wszystko trwało o połowę krócej niż u ludzi. Jak dotąd wszystkie harmonogramy podawania leków powstawały na podstawie wniosków z badań na myszach L1210. W przypadku prób klinicznych dotyczących białaczki prowadzonych przez Freia i Freireicha nie miało to znaczenia – oni musieli zniszczyć w ramach terapii komórki szpiku kostnego. Ponieważ jednak my chcieliśmy w miarę możliwości ochronić szpik, obserwacja, że u ludzi zachowuje się on inaczej niż u myszy, miała zasadnicze znaczenie. Uświadomiliśmy sobie, że nie możemy w leczeniu ludzi posługiwać się harmonogramem, który sprawdzał się w stosunku do myszy, a tak właśnie było z metotreksatem w terapii MOMP. Musieliśmy opracować zupełnie inny harmonogram, uwzględniający czas regeneracji normalnego, ludzkiego szpiku kostnego i poddać pacjentów długiej terapii, aby wyłapać wszystkie komórki, gdy te będą przystępować do podziału.

Nasze badania na szpiku kostnym myszy i ludzi z użyciem trytowanej tymidyny oraz te koncentrujące się na białaczce i guzach litych były pionierskie i niezwykle przydatne w opracowywaniu protokołu MOPP. Na podstawie płynących z nich danych wydedukowaliśmy sekwencję zdarzeń, jakie zachodziły w szpiku kostnym od jego uszkodzenia aż do regeneracji.

Jeśli zamknąć u człowieka fabrykę szpiku kostnego za pomocą dużej dawki toksycznej substancji chemicznej, szpikowi pozostaje rezerwa białych krwinek i płytek krwi. Rezerwa wystarczy na siedem do dziesięciu dni. Gdyby wykonać w tym czasie badanie krwi, wskaźniki krwi będą wyglądać normalnie, pomimo faktu, iż fabryka komórek macierzystych (komórki macierzyste produkują wszystkie komórki w szpiku) została zamknięta. Jednak szkody zostały już wyrządzone, a magazyn pustoszeje.

Druga dawka leku toksycznego dla szpiku podana w ciągu pierwszych dziesięciu dni nie jest aż tak szkodliwa jak pierwsza. Z dwóch powodów: komórki pozostawione w rezerwie są dojrzalsze, a więc i mniej podatne na chemioterapię, a komórki macierzyste zostały już uszkodzone przez pierwszą dawkę. Ciałka, które intensywnie dokonują podziałów, tak jak to zwykle dzieje się w przypadku komórek macierzystych, są najbardziej wrażliwe na toksyczne skutki uboczne chemioterapii. Nieaktywne komórki nie dzielą się jednak, więc są mniej podatne na uszkodzenia.

Od dziewiątego dnia chemioterapii do mniej więcej osiemnastego dnia pacjenci są pozbawieni krwinek białych i płytek krwi. Choć komórki macierzyste w szpiku kostnym zaczynają się budzić, nie wytwarzają jeszcze wielu komórek. Jest to najgroźniejszy dla pacjentów okres – są wówczas narażeni na zakażenia i krwotoki. Po osiemnastym dniu szpik kostny budzi się na dobre do życia, a komórki macierzyste zaczynają gwałtownie produkować krwinki białe i płytki, choć niewiele z nich opuszcza szpik, aż do chwili napełnienia magazynu. Podanie kolejnej dużej dawki leku między czternastym a osiemnastym dniem terapii spowoduje ostre zatrucie szpiku – śmiertelne dla nowych, dzielących się komórek.

Dwudziestego pierwszego dnia magazyn jest ponownie pełny. Pojawiają się oznaki regeneracji w formie zupełnie nowych krwinek białych oraz płytek krążących w krwiobiegu. W okresie od dwudziestego pierwszego do dwudziestego ósmego dnia terapii wskaźniki morfologiczne powracają do normy.

Na podstawie wyników badań postanowiliśmy stosować MOPP w dwutygodniowych cyklach. Pacjenci otrzymywali dwie pełne dawki iperytu azotowego oraz dwie pełne dawki winkrystyny poprzez wlew dożylny w pierwszym i ósmym dniu terapii. Prokarbazynę i prednizon, które nie są aż tak toksyczne dla szpiku kostnego, podawaliśmy codziennie, doustnie, przez czternaście dni. Następnie pacjenci odpoczywali przez dwa tygodnie. Kolejny cykl rozpoczynał się dwudziestego ósmego dnia od rozpoczęcia leczenia. Sądziliśmy, że taki harmonogram, choć intensywny, pozwoli zapobiec nadmiernemu uszkodzeniu szpiku kostnego.

Wiedzieliśmy, że guzy lite mają mniejszą frakcję wzrostową (niż białaczka), a zatem terapia MOPP musiała być bezpieczna do stosowania w dłuższym okresie, bo tylko tak można było pozbyć się choroby Hodgkina. Należało jednak podawać leki w możliwie niedużych odstępach, aby zintensyfikować ich niszczące dla raka działanie. Pojawiało się pytanie, ile cykli należy zastosować? Wiedzieliśmy już, że dziesięć tygodni leczenia za pomocą MOMP nie wystarczało – mimo że i tak terapia trwała o miesiąc dłużej niż standardowa terapia jednolekowa. Kiedy wstrzymaliśmy tamtą terapię, zbyt wielu pacjentów, wliczając w to Roberta Morse’a, wciąż miało jeszcze guza i wciąż odpowiadało na leczenie. Jeśli frakcja wzrostowa chłoniaka Hodgkina – podobnie jak innych guzów litych – wynosiła około 20 proc., potrzebowaliśmy co najmniej pięć cykli terapii aplikowanych w

niewielkich odstępach czasu. Ponieważ brakowało nam innych punktów odniesienia, ustaliliśmy arbitralnie, że będzie to sześć cykli.

Moxley i ja opracowaliśmy nowatorską regułę w hołdzie dla Morse'a. Nigdy już nie wstrzymywaliśmy leczenia, dopóki pacjent wciąż na nie odpowiadał. Nasi chorzy otrzymywali tyle cykli chemioterapii, ile potrzebowali, ażeby doznać całkowitej remisji; a potem jeszcze dwa kolejne. Nawet ci, którzy doznawali remisji po jedynie dwóch czy trzech cyklach, otrzymywali pełnych sześć cykli. Byliśmy przekonani, że pojawią się wobec nas zarzuty. Nikt nie próbował wcześniej stosować kombinacji toksycznych leków u pacjentów chorych na raka przez dziesięć tygodni – tak jak to zaproponowaliśmy w przypadku MOMP. A co dopiero sześć miesięcy, które założyliśmy w naszej nowej terapii! My jednak uważaliśmy nasz wybór za racjonalny.

Wiedzieliśmy również, z doświadczeń z MOMP, że reakcje pacjentów na leki będą się różniły w zależności od stanu zdrowia każdego z nich. Ogólnie rzecz biorąc, ciężej chorzy gorzej znosili chemioterapię, choć bardziej jej potrzebowali. U tych, którzy mieli już za sobą radioterapię lub chemioterapię, szpik kostny miał z kolei mniejsze szanse na regenerację. Wcześniejsze leczenie powodowało bowiem, że proces podziału komórek macierzystych był zaburzony – szybciej zanikał i trudniej było go przywrócić. Aby się przekonać, na ile sensowna była nasza koncepcja chronienia szpiku, musieliśmy zatem w naszym badaniu skupić się na osobach nieleczonych wcześniej.

Jeśli nasze założenia były słuszne, powinniśmy trzymać się harmonogramu, by nie pozwolić guzowi się odrodzić. Musieliśmy weń tłuc, aż zniknie. Dane Skippera mówiły nam, że wystawianie raka na wszystkie cztery lekarstwa jednocześnie ma kapitalne znaczenie, bo nie pozwoli komórkom nowotworowym uodpornić się na nie. Spodziewaliśmy się, że morfologia niektórych pacjentów nie powróci do normy do 28. dnia terapii. Gdy tak się działo, kontynuowaliśmy leczenie zgodnie z harmonogramem, ale nieco zmniejszaliśmy dawki leków przy użyciu tzw. ruchomej skali [*sliding scale*]. Lepiej było dać pacjentowi pewną tylko porcję leków, niż pominąć dawkę czy zmienić harmonogram ich podawania.

W końcu podjęliśmy decyzję, ażeby pozbyć się jednego z filarów leczenia jednolekowego – terapii podtrzymującej [*maintenance therapy*]. W badaniach takich, jakie prowadził np. Carbone, opartych na pojedynczym

specyfiku, pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie, byli poddawani dalszej terapii. To znaczy, po tym jak ich organizm pozytywnie zareagował na kurację, kontynuowano ją aż do momentu odrośnięcia guza. Taki sposób postępowania szybko stał się standardem. Problem polegał na tym, że gdy porównało się odsetek przeżywalności u pacjentów poddawanych terapii podtrzymującej i u tych, których terapie przerwano, a następnie wznowiono dopiero, gdy guz odrósł, nie widać było żadnych różnic. Ostatecznie i tak wszyscy umierali.

Naszym zamysłem przy MOPP było doprowadzenie do całkowitej remisji i – dopiero wówczas – zatrzymane leczenia oraz dalsza obserwacja. Według nas był to jedyny sposób na to, by sprawdzić, czy pacjent został wyleczony. W końcu to był nasz cel.

Carbone'owi to się w ogóle nie spodobało.

„Wasza propozycja jest nieetyczna" – powiedział. – „Terapia podtrzymująca wydłuża czas trwania odpowiedzi". Staliśmy w korytarzu dla pacjentów w dwunastej części skrzydła zachodniego i staraliśmy się mówić cicho, żeby pacjenci nas nie słyszeli.

„Nie ma żadnych dowodów na to, że terapia podtrzymująca rzeczywiście wydłuża ludziom życie" – replikowałem. – „Jeśli chorzy zostają wyleczeni, nie potrzebują dalszej chemioterapii. Musimy wiedzieć, czy ich wyleczyliśmy. Jeśli nie zostali wyleczeni, późniejsze wznowienie leczenia nie poprawi ich szans na przeżycie".

„Na twoim miejscu nie szafowałbym słowem «wyleczyć»" – rzucił Carbone i odszedł, poirytowany.

Dzięki poparciu Freia mogliśmy kontynuować badanie, ale nasze relacje z Carbone'em paskudnie się pogorszyły.

Zaczęliśmy nabór do MOPP na początku 1964 roku, zamieszczając ogłoszenia w pismach naukowych, informując o tym na konferencjach i tak dalej. Podkreślaliśmy, że szukamy osób z chorobą w zaawansowanym stadium, którzy nie byli wcześniej poddawani leczeniu. Większość ośrodków badawczych przyjmowała na swe oddziały po prostu tych pacjentów, którzy się do nich zgłaszali. W odniesieniu do chłoniaka Hodgkina oznaczało to zwykle śmiertelnie chorych w zaawansowanym stadium. Po chemioterapii, zwykle chlorambucylem, ich lekarze nie mieli im już nic do zaproponowania. Albo też po prostu wyczerpywały im się

środki na leczenie od ubezpieczyciela. Stojąc w obliczu śmierci, chcieli spróbować jeszcze czegoś.

Niestety, nie byli to kandydaci do MOPP. My potrzebowaliśmy nowo zdiagnozowanych pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, aby móc przekonać się, czy nasza terapia zadziała. Wiedzieliśmy, że jeśli okaże się skuteczna, będziemy mogli zacząć testować ją na pacjentach leczonych już wcześniej. Mieliśmy świadomość, że nie znajdziemy wielu pacjentów w okolicach Waszyngtonu, bo lokalni lekarze byli wrogo nastawieni do Narodowych Instytutów Zdrowia. NIH to instytucja państwowa, która świadczy opiekę zdrowotną bezpłatnie. Byliśmy więc brani za nieuczciwą konkurencję.

Problem natomiast z pacjentami, którzy przybywali z daleka, był taki, że potrzebowali miejsca, w którym mogliby się zatrzymać. MOPP było znacznie szerszym badaniem niż MOMP, dlatego nie mogliśmy wszystkim zaproponować miejsc w szpitalu. Frei i Freireich pomogli nam poradzić sobie z tym kłopotem, jako że sami wcześniej musieli się z nim mierzyć, przekonując Gordona Zubroda (naszego głównego szefa), ażeby NCI kupiło motel w centrum Bethesdy. Pacjenci i ich rodziny mogli tam mieszkać, nie ponosząc kosztów. Motel był położony w Rockville Pike, rzut kamieniem od NIH. Uzyskaliśmy zgodę na to, aby chorzy, których zamierzaliśmy poddać terapii MOPP, i ich rodziny, mogli z niego korzystać. To pozwoliło nam przyjmować do programu ludzi z obszaru całych Stanów Zjednoczonych.

Na początku napływ pacjentów był bardzo powolny. Pierwszą chorą, która się do nas zgłosiła, była czterdziestoośmioletnia kobieta z ogromnym guzem w klatce piersiowej. Następnie przyjęliśmy dwóch dwudziestoparoletnich mężczyzn. Zastosowaliśmy na nich MOPP i wszyscy troje doznali całkowitej remisji. Jako że długość leczenia była niestandardowa – wynosiła aż 6 miesięcy – nie chcieliśmy przyjmować żadnych nowych pacjentów aż do chwili, gdy tych pierwszych troje zakończy swoją terapię. Na razie wszystko zapowiadało się dobrze. W tym czasie Zubrod utworzył specjalne grupy robocze specjalizujące się w różnych rodzajach raka. Ich członkowie pracowali w różnych szpitalach i uniwersytetach. Intencją powołania tych grup było przyspieszenie postępu. Zubrod mianował Toma Freia kierownikiem ekipy ds. walki z chłoniakami. Pierwsze spotkanie grupy odbyło się wiosną 1964 roku, już po tym, jak

rozpoczęliśmy program MOMP. Frei poprosił mnie o przygotowanie nieformalnej prezentacji na temat protokołu MOPP i aktualnych obserwacji. Spotkaliśmy się w dużej sali z długim owalnym stołem pośrodku. Łokieć w łokieć siedziało przy nim około dwudziestu luminarzy nauki, w większości profesorów hematologii. Frei poinformował, że zamierza obejść cały stół i poprosić każdego z obecnych o krótką informację na temat tego, czym zajmuje się w swojej pracy badawczej. Zaczął od człowieka siedzącego po mojej lewej stronie i przesuwał się przeciwnie do ruchu wskazówek zegara. A zatem miałem być ostatni. Gdy Frei dotarł do połowy stołu, stało się oczywiste, że nikt nie robił niczego nowego, a odsetki przeżywalności w przypadku wszystkich wzmiankowanych terapii były takie same. Nie było planów ani hipotez. W ramach wszystkich tych badań jeden bezużyteczny lek porównywano z innym.

Kiedy przyszła kolej na mnie, Frei powiedział: „Vince, podejdź proszę do tablicy i opowiedz o tym, co robicie [z Jackiem Moxleyem]". Wstałem i lekko drżącym ruchem ręki schwyciłem kredę. Konferencja ta nie przypominała spotkania „Towarzystwa Bełkotliwych Czubków". Panowała cisza, wszyscy, którzy znajdowali się w pomieszczeniu, mogli słyszeć skrzypienie kredy na tablicy. Kiedy skończyłem, zwróciłem się w stronę zebranych. Wyglądali jakby byli w szoku. Zadziwiło ich szczególnie to, że celem MOPP jest wyleczenie choroby Hodgkina. Wayne Rundles, słynny profesor z Uniwersytetu Duke'a i wynalazca chlorambucylu, jednego z najpopularniejszych leków stosowanych przy tym typie chłoniaka, był wyraźnie wzburzony. Podniósł rękę. „Doktorze DeVita, czy pańscy pacjenci rozmawiają z panem po tym, co pan im robi?" – spytał.

Dobrze wiedziałem, do czego zmierza. Nie wierzył w możliwość wyleczenia raka i sądził, że nasi pacjenci przechodzą piekło nadaremnie. Wówczas Frei zmienił temat, oszczędzając mi konieczności spierania się z Rundlesem. Wysłał jednak grupie – z moją pomocą – jasny komunikat: „Nie dokonujecie żadnych postępów". Odpowiedź zebranych była równie jasna: „Zwariowaliście".

Z jednej strony wszystko układało się świetnie. Ziemia jednak zaczęła mi się trząść pod nogami. R. Lee Clark, chirurg onkologiczny oraz prezydent i założyciel MD Anderson Cancer Center w Houston w stanie Teksas, jednego z trzech amerykańskich niezależnych w owym czasie ośrodków onkologicznych, zaczął namawiać Freia, aby ten stworzył w jego instytucji

zupełnie nowatorski program chemioterapii. Clarkowi zależało na tym, by prowadzić najnowocześniejszy ośrodek medyczny. Przeczuwał, że chemioterapia szybko się rozwija.

Plotka głosiła, że Clark przekonywał Freia już od jakiegoś czasu, jednak Frei się opierał. Clark dzwonił więc do niego co miesiąc, aby mówić mu, ile pieniędzy traci Frei, nie zmieniając pracy. To musiało być bolesne. Clark mógł zaoferować mu wynagrodzenie co najmniej pięciokrotnie wyższe niż pensja, jaką Frei otrzymywał na państwowej posadzie. Tom miał na utrzymaniu czworo dzieci, a także pociechy swego świętej pamięci szwagra. Byłem pewien, że w końcu ulegnie.

To byłaby dla mnie zła wiadomość. Przekonałem się, że robienie w medycynie czegokolwiek, co wykracza poza przyjęte standardy, wymaga swego rodzaju ochrony ze strony osoby na wysokim stanowisku (albo przynajmniej dostatecznie wysokim). Zubrod był taką tarczą dla Freia i Freireicha. Widząc, jak Freireich zachowywał się przez wielką część roku na oddziale, przez analogię myślałem o Zubrodzie jako o „Wielkim Parasolowym”. Było dla mnie oczywiste, że używał swych mocy i prestiżu, aby chronić co śmielszych pracowników. Frei natomiast roztaczał parasol ochronny nade mną. Bez niego raczej nie mógłbym prowadzić MOPP. Nie byłem także pewien, co stanie się z Freireichem [jeśli Frei odejdzie]. Był ryzykantem, wywoływał oburzenie. Nie potrafiłem sobie wyobrazić, aby mógł pozostać w NCI bez Freia, który uspokajał tych, którymi Freireich wstrząsał. Z pewnością Frei zabrałby go ze sobą, gdyby zdecydował się na odejście.

MOPP, choć było niewielkim badaniem klinicznym, szło dobrze. Zanim się jednak obejrzałem, minęły dwa lata mojego stażu w charakterze pracownika klinicznego. Nastał czas decyzji, co dalej. George Canellos wracał do Massachusetts General Hospital, a potem do Hammersmith Hospital, aby odbyć kolejny staż pod okiem wielkiego brytyjskiego hematologa, sir Johna Dacie. Jack Moxley chciał wrócić do Peter Bent Brigham Hospital w Bostonie. Byli jak lemingi zbierające się w drogę do domu.

Mnie na Uniwersytecie Jerzego Waszyngtona nic nie czekało. A do tego wciąż miałem kompleksy na punkcie mojego wykształcenia. Postanowiłem więc aplikować na dwuletnią rezydenturę do dwóch znakomitych uniwersytetów prowadzących medyczne programy badawcze: Duke’a i

Yale. Na Duke’u pracował Eugene Stead; na Yale – Paul Beeson. Obaj byli postaciami legendarnymi, uważano ich za następców wielkiego sir Williama Oslera, ojca interny i jednego z czterech współzałożycieli Szkoły Medycznej Johnsa Hopkinsa. Zostałem przyjęty do obu. W każdej z tych instytucji powiedziano mi, że ze względu na moje doświadczenie NCI nie będę musiał odbywać zwykłego stażu oraz że mój dalszy tok studiów będzie odbiegał od tradycyjnego. W końcu wybrałem Yale. Przez pierwszych sześć miesięcy pierwszego roku miałem być zwykłym rezydentem w Yale–New Haven Hospital, a przez pozostałą część roku miałem być głównym rezydentem w szpitalu Yale przeznaczonym dla weteranów wojennych. Przez kolejny rok miałem pracować jako adiunkt hematologii u boku szefa hematologii, Stuarta Fincha.

Rall nie był szczęśliwy. Chciał zatrzymać mnie w NCI. Na zachętę zaoferował, że przez cały okres moich studiów utrzyma mnie na liście płac. Była to fantastyczna wiadomość. Starszy rezydent w Yale zarabiał około 4000 dolarów rocznie. Pracując w publicznej ochronie zdrowia, w randze komandora podporucznika, zarabiałem 11 tysięcy dolarów. Szybko przyjąłem propozycję.

W kwietniu 1965 roku, cztery miesiące przed zakończeniem mojego stażu w charakterze pracownika klinicznego, Frei przeniósł się do MD Anderson. Tak jak się obawiałem, zabrał Freireicha ze sobą. Zanim wyjechałem na Yale, w lipcu, przyjąłem jeszcze pięciu pacjentów i poddałem ich leczeniu terapią MOPP. Paul Carbone obiecał, że gdy nie będzie mnie na miejscu, zadba o to, by do MOPP stale przyjmowani byli pacjenci. Jako że nie do końca mu ufałem, poprosiłem Arthura Serpicka, który kierował programem ds. badań nad białaczką w naszym ośrodku w Baltimore, by także werbował pacjentów do MOPP. Obiecałem mu za to współautorstwo każdego artykułu naukowego, który powstanie w związku z tą terapią.

Cieszyłem się, że zostałem przyjęty na elitarne studia oraz z tego, że NCI płaciło mi za to, bym wrócił. Martwił mnie MOPP. Miałem porzucić badania na dwa lata, a to wydawało mi się długim okresem.

Na Yale zdałem sobie sprawę, że znacznie wyprzedzam swoich rówieśników. Byłem już niezależnym lekarzem, z dużym doświadczeniem. Czasami nawet odnosiłem wrażenie, że z większym niż to, które mieli medycy będący moimi przełożonymi.

Liczyły się jednak konwenanse. Po jednym spojrzeniu można było ocenić, kto znajduje się na którym szczeblu hierarchii dziobania. Rezydenci nosili białe spodnie i krótkie białe fartuchy. Starsi lekarze nosili długie białe fartuchy narzucone na zwykłe ubrania. W przypadku jakiejkolwiek różnicy zdań osoby w długich fartuchach wygrywały z automatu.

Technicznie rzecz biorąc byłem jedynie rezydentem, ale ze względu na doświadczenia z NCI, często lepiej niż starsi lekarze wiedziałem, jak leczyć chorych na białaczkę czy chłoniaka.

Opiekowałem się pacjentami, którzy zarazili się pałeczką ropy błękitnej, a także takimi, u których doszło do zarażenia bakterią pseudomonas w odbycie. Potrafiłem szybko stawiać diagnozę. Freireich nauczył mnie, że u ludzi, u których poziom białych krwinek jest w normie, pałeczka ropy błękitnej powoduje powstawanie w odbycie ropnia wyczuwalnego w badaniu palpacyjnym. Jednak cierpiący na białaczkę mają zbyt mało białych krwinek, by wytworzył się u nich ropień. W NCI nauczyłem się rozpoznawać tę przypadłość poprzez sprawdzanie, czy okolice odbytu są wrażliwe na dotyk. Jeśli dodatkowym objawem była wysoka gorączka, było już jasne, że należy rozpocząć leczenie kombinacją mocnych antybiotyków podawanych dożylnie. Wybór był prosty: życie albo śmierć.

Podobnie było z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, które potrafiłem leczyć – dzięki Freireichowi – przez wstrzykiwanie polimyksyny B bezpośrednio do płynu mózgowo-rdzeniowego (mimo że instrukcja tego zakazywała). Nie byłem jednak w stanie przekonać ordynatora oddziału chorób zakaźnych na Yale, że pacjenci istotnie mają zakażenie i że należy ich leczyć. W królestwie profesora Paula Beesona, który pisał o tym, jak niebezpieczne jest podawanie kilku antybiotyków jednocześnie, po prostu się tego nie robiło. Przez to musiałem wielokrotnie patrzeć, jak cierpiący na białaczkę umierają.

Chorzy zapadali również na płatowe zapalenie płuc polegające na tym, że zajęta zostaje znaczna część tego organu. Powszechnie sądziło się, że wywołują je bakterie: pałeczka zapalenia płuc [*klebsiella*] albo dwoinka zapalenia płuc [*pneumococcus*]. W NCI odkryliśmy wszakże, że u pacjentów z białaczką objawy zapalenia płuc wywołuje grzyb o nazwie *Aspergillus fumigatus*. Ówczesne leczenie polegało na podawaniu antybiotyków. Wiadomo jednak, że zwykłe antybiotyki nie działają na grzyby. Powinno się je zwalczać trudnymi do stosowania lekarstwami

antygrzybiczymi, którymi posługiwać się nauczył mnie Freireich. Gdy dostrzegałem tę przypadłość u pacjentów chorych na białaczkę, informowałem o tym ordynatora oddziału chorób zakaźnych na Yale, lecz ten mi nie wierzył, nawet jeśli badania laboratoryjne potwierdzały moje słowa. Był przekonany, że obecność grzyba w badaniu jest przypadkowa. Leczenie chorych na białaczkę lekami przeciwgrzybicznymi po prostu nie było wówczas standardem. Pacjenci nie byli leczeni właściwymi specyfikami, toteż wielu umierało wskutek infekcji grzybiczych[1].

Poddawane chemioterapii osoby wykrwawiały się na śmierć, bo brakowało im płytek krwi. Chciałem pozyskać płytki do transfuzji, jednak mój szef, gwiazda hematologii, Stuart Finch, pod którego okiem miałem spędzić drugi rok na Yale, twierdził, że nie ma dowodów na to, iż przynoszą one pożądany efekt. Tak powiedział mu Nat Berlin, znany hematolog i dyrektor w NCI, który groził Freireichowi zwolnieniem z pracy za dokonywanie transfuzji. Przyglądałem się więc pacjentom z Yale wykrwawiającym się na śmierć.

Sprawy znalazły się na ostrzu noża, gdy omawiałem przed Stuartem Finchem przypadek pacjenta z zaawansowanym chłoniakiem Hodgkina. Kiedy skończyłem mówić, ten konspiracyjnie nachylił się do innego lekarza i szepnął: „Nie wysyłaj go do Calabresiego, jeszcze mu przyjdzie do głowy, żeby poddać go tej chemioterapii kombinacyjnej”. Paul Calabresi był szefem sekcji farmakologii klinicznej w Yale. Zadaniem tej komórki było testowanie leków na raka wybranych przez laboratorium farmakologiczne. Była to właśnie ta sekcja, w której po raz pierwszy przebadano iperyt azotowy; w ogóle pierwsza sekcja onkologii medycznej w kraju. Calabresi był pionierem. Uczestniczył zresztą w spotkaniu, na którym Frei poprosił mnie o zaprezentowanie wyników MOMP i MOPP. Był jednym z niewielu, którzy – po cichu – dali poznać, że z niecierpliwością czekają na wyniki badań.

Personel Yale niestety bał się chemioterapii. Naukowcy z uczelni sądzili, że szkodzi pacjentom, nie chcieli nawet pracować u boku Calabresiego. Finch nie miał pojęcia, że będąc na NCI, opracowałem chemioterapię kombinacyjną dla Hodgkina. Zamiast leczyć pacjentów, kazał mi stosować leczenie paliatywne – łagodzić objawy raka starym znanym lekiem, chlorambucylem.

Jedynym jasnym punktem był Beeson. To prawda, iż to on wymyślił regułę, by podawać jedynie jeden antybiotyk na raz. Zasadę tę jednakowoż zaczęto stosować w warunkach innych niż te, dla których została stworzona. Moje bezpośrednie doświadczenia z Beesonem były bardzo dobre. Myślał sprawnie, był elastyczny, a obserwowanie go w pracy było pasjonujące. Co tydzień robił, jak to nazywaliśmy, „profesorskie obchody", podczas których prezentowaliśmy trudne przypadki i prosiliśmy go o rady. Beeson był znanym ekspertem od chorób zakaźnych, więc szukaliśmy czegoś, co go zadziwi.

Pewnego dnia byłem mocno podekscytowany, ponieważ trafił mi się ciekawy przypadek, który mogłem mu zaprezentować. Jedną z moich pacjentek była czarnoskóra kobieta w średnim wieku, która zapadła na gorączkę o nieznanej etiologii. Podejrzewaliśmy, że ma infekcję, ale nie potrafiliśmy określić, co to dokładnie było. Zleciliśmy posiew krwi, poszukując objawów zapalenia wsierdzia (czyli wewnętrznej warstwy serca), do którego dochodzi w wyniku zakażenia. Nic. Zrobiliśmy posiew moczu pod kątem diagnozowania zapalenia nerek. Także nic. Wykonaliśmy wszystkie badania, jakie przyszły nam do głowy, ale nie udało nam się znaleźć źródła infekcji, która mogła powodować gorączkę. Nie zauważyłem również niczego szczególnego w czasie badania fizykalnego. Ten przypadek był całkowitą zagadką.

Gdy Beeson robił obchód, stałem wyprostowany w nakrochmalonym fartuchu i spodniach, i z dumą relacjonowałem najdrobniejsze szczegóły. Omawiałem ten przypadek, a on uważnie słuchał, stojąc w kręgu zebranych wokół łóżka, wystrojonych w nakrochmalone fartuchy rezydentów i stażystów. Zawsze był niesłychanie uprzejmy.

Gdy skończyłem, podszedł do krawędzi łóżka pacjentki. „Czy miewa pani bóle głowy?" – zapytał. „Tak" – odpowiedziała. Natychmiast się zawstydziłem. Nie przyszło mi do głowy, żeby o to zapytać. Kobieta miała na głowie afro; taka fryzura była w tamtych czasach bardzo popularna. Profesor wyciągnął rękę, włożył ją we włosy pacjentki i pociągnął wzdłuż jej skroni. Skrzywiła się, gdy przejechał palcami po wybrzuszeniu, jakie pojawiło się w miejscu zaognionej żyły skroniowej – miejscu, które powinno być płaskie.

Zwrócił się do mnie. „To zapalenie tętnicy skroniowej. Czy macie jeszcze coś?". Po czym wyszedł z pokoju.

Zapalenie tętnicy skroniowej to choroba naczyń krwionośnych. Choć nie jest zakaźna, powoduje gorączkę (i bóle głowy) i musi być poddana diagnostyce różnicowej, czyli procesowi różnicowania chorób o podobnych objawach. Zaczyna się ją od sporządzenia listy wszystkich możliwych diagnoz; najbardziej prawdopodobne umieszcza się na górze listy, a najmniej – na dole. Zapalenie tętnicy skroniowej nawet nie znalazło się na mojej liście. Jako że odgałęzienie tętnicy skroniowej prowadzi do tyłu oka, a jej zablokowanie może doprowadzić do ślepoty, brak prawidłowej diagnozy mógł mieć poważne konsekwencje dla tej kobiety.

A ja nie zdołałem postawić prawidłowego rozpoznania.

Szukałem typowych przyczyn gorączki u kobiety w tym wieku. Nie zapytałem jej o ból głowy. Przez jej bujne włosy nie pomyślałem o zbadaniu tej części ciała. Czułem się zdegradowany do poziomu studenta medycyny. Tamtego dnia, w czasie obiadu na stołówce, usiadłem obok Beesona i przeprosiłem za brak właściwego podejścia. „W jaki sposób udało się panu tak szybko zdiagnozować pacjentkę?” – zapytałem.

Spojrzał mi w oczy. „Vince, wszyscy wiedzą, że jestem specjalistą od chorób zakaźnych. Zwykle, gdy jestem wzywany do pacjenta, oznacza to, że lekarze wykluczyli już wszystkie przyczyny gorączki, które w oczywisty sposób się nasuwają. Ja rozpoczynam więc od dołu listy. Szukam tego, co mogło zostać przeoczone. Patrząc na jej włosy pomyślałem, że mogliście pod nie nie zajrzeć. Dodatkowa para oczu może dostrzec coś, czego lekarz prowadzący, przyglądający się wynikom badań, i oglądający pacjenta codziennie, nie jest w stanie dostrzec”.

Nauczyłem się rozpoznawać ludzi, od których mogłem się uczyć. Beeson był jednym z nich. Stanowił jedyny powód, dla którego chciałem być w Yale. W styczniu dotarła do mnie jednak zła wiadomość. Paul Beeson ogłosił, że jedzie do Anglii, aby objąć stanowisko profesora medycyny w Kolegium Nuffielda na Uniwersytecie Oksfordzkim. To samo, które wcześniej zajmował sir William Osler. Znalazłem się w kropce. Byłem już doświadczonym lekarzem i Beeson był jedynym powodem mojego trwania w Yale.

Zanim wyjechał, poprosiłem go o spotkanie. Spotkaliśmy się w szpitalnej stołówce. Ludzie przechodzili obok nas, a ja dzieliłem się z Beesonem swoimi przemyśleniami. *Do licha, co mam do stracenia? Beeson i tak wyjeżdża* – myślałem. Powiedziałem mu o Freireichu, o Narodowych

Instytutach Zdrowia, o moim pobycie na Yale i trudnościach, z jakimi spotykałem się, starając się przekonać pracujących tu ludzi do tego, aby byli nieco odważniejsi. Beeson słuchał w milczeniu.

Gdy skończyłem, skinął głową i powiedział: „Vince, opowiem ci pewną historię". „Parę lat temu" – mówił – „pojechałem do Indii i zostałem poproszony o zrobienie obchodu na oddziale, na którym leżeli pacjenci cierpiący na dur brzuszny, chorobę bakteryjną przenoszoną przez skażone jedzenie i wodę. Jest bardzo rzadka w Stanach Zjednoczonych, ale powszechna na obszarach tropikalnych i subtropikalnych. Hinduski rezydent przedstawił mi tego ranka około dwudziestu pięciu przypadków duru brzusznego. Pierwsze dwa określił jako przypadki o «typowym» przebiegu. Kolejnych dwadzieścia określił jako «nietypowe». Spytałem, czemu nazywa te przypadki «nietypowymi», skoro stanowią większość. Odpowiedział: «Ponieważ za «typowy» przypadek wziąłem ten, opisany jako «typowy» w pana książce, panie profesorze»".

Beeson już wtedy był współautorem jednego z najpopularniejszych podręczników do medycyny i specjalistą od chorób zakaźnych. Odparł: „Aż do dzisiaj, na własne oczy widziałem jedynie trzy przypadki duru brzusznego". Hinduski rezydent nie dawał wiary temu, co widzi, z uwagi na to, co napisał wielki profesor, który w ciągu całej swojej kariery doświadczył w tym obszarze znacznie mniej, niż on sam w jeden dzień.

„Słuchaj i ucz się na podstawie tego, co widzisz na własne oczy" – powiedział Beeson. – „Najprawdopodobniej wzrok cię nie myli". Rozmawiałem z wybitnym naukowcem, ale długość mojego fartucha nie miała żadnego znaczenia. Zamiast z równymi sobie, postanowił porozmawiać ze skromnym rezydentem. Dał mi ważną lekcję o intuicji. To spotkanie wynagrodziło mi spędzone w Yale miesiące. No, prawie.

Niedługo potem pojawił się na uczelni zastępca Beesona, Phil Bondy. Miał podobne do Fincha poglądy na temat chemioterapii. Nie chciał jej praktykować na swoich oddziałach. Calabresi został usunięty i zastąpiony człowiekiem, który co prawda był sympatyczny, ale głównie przesiadywał w laboratorium i testował leki na myszach.

W lipcu, dokładnie rok po tym, jak zacząłem mój program na Yale, zadzwonił do mnie Dave Rall i powiedział, że chciałby mnie widzieć z powrotem na NIH i że liczy na to, iż odpuszczę sobie mój hematologiczny staż. Ponieważ Beeson był jedyną osobą, która trzymała mnie na Yale [a już

go tu nie było], przytaknąłem. Przekonałem się o słuszności pierwszej oceny Steada i Beesona: nie potrzebowałem już żadnych dodatkowych staży.

W NCI doszło do pewnej reorganizacji po odejściu Freia i Freireicha. Oddziałem chemioterapii wciąż kierował Gordon Zubrod. Sy Perry, hematolog z Uniwersytetu Południowej Kalifornii, zastąpił Toma Freia na stanowisku szefa pionu medycznego. Nikt nie zastąpił Jaya Freireicha i nie sądzę, by ktokolwiek zdołał.

Ani Paul Carbone, ani człowiek, którego Carbone przypisał do prowadzenia MOPP, nie przyjął żadnych nowych pacjentów do protokołu w czasie, gdy byłem na Yale. Art Serpick leczył sześcioro pacjentów w ośrodku w Baltimore; pierwsze wyniki prezentowały się nieźle. Potrzebowaliśmy więcej pacjentów. Rozkręcenie badania zajęło mi kolejnych sześć miesięcy. Do początku 1967 roku poddaliśmy leczeniu 30 osób, wszystkie w zaawansowanym stadium choroby. W 90 proc. przypadków w trakcie leczenia guz znikał.

Zaprezentowałem wstępne wyniki na spotkaniu AACR w maju 1967 roku. Autorami artykułu byli, jak obiecałem, V.T. DeVita oraz A. Serpick[2].

Nasze obserwacje skrajnie różniły się od wszystkiego, co dotąd zaobserwowano w leczeniu choroby Hodgkina. Dobrze pamiętałem jednak moje zderzenie z Karnofskym. Czekałem z publikacją artykułu na chwilę, w której będziemy mogli umieścić w nim dane dotyczące krzywej przeżywalności w okresie czterech lat od zakończenia terapii, i to bez objawów choroby – co jest głównym probierzem skuteczności kuracji. Nikomu wcześniej nie udało się spełnić tego warunku.

Do 1969 roku poddaliśmy leczeniu 43 pacjentów i postanowiliśmy, że opublikujemy wyniki tej grupy. Na spotkanie AACR wiosną 1969 roku wysłałem kolejne streszczenie naszej publikacji naukowej stanowiącej uaktualnienie wcześniejszych obserwacji[3].

Paul Carbone objął stanowisko szefa pionu medycznego, a ja zostałem szefem oddziału guzów litych. Carbone miał teraz prawo dopisania się do wszelkich artykułów naukowych, które powstawały w związku z naszą pracą. Ku mojemu rozdrażnieniu, wynikającemu z tego, że przecież mocno sprzeciwiał się mojemu zaangażowaniu w MOMP i MOPP, dopisał swoje nazwisko do streszczenia. A zatem, jako jego autorzy widnieli: V.T. DeVita, A. Serpick oraz P.P. Carbone.

Tendencja Carbone’a do wpychania swojego nazwiska do artykułów naukowych była powszechnie znana. George Canellos, który wrócił do NCI na stanowisko starszego badacza (zachowując wcześniejszą zgryźliwość), zwrócił uwagę na słówko „oraz” [*and*], które często dostrzec można było przed nazwiskiem Carbone’a. Z tego powodu mówił na niego: „Andy”. Przezwisko się utrwaliło. Wielu ludzi słyszało, jak mówimy o nim (choć nie do niego) w ten sposób. Do tego stopnia, iż niektórzy myśleli, że to jego prawdziwe imię. I także w ten sposób się doń zwracali. „To nie jest moje imię” – odpowiadał poirytowany Carbone[4].

Denerwowało mnie, że musiałem dodać jego nazwisko do artykułu. Nazwiska autorów na streszczeniu były automatycznie przenoszone na cały artykuł, który miał się ukazać w piśmie naukowym. Na moją uwagę, iż warto byłoby wśród autorów wymienić również Toma Freia i Jacka Moxleya, Carbone stwierdził, że jego zdaniem nie zasługują na to. Żaden z nich nie miał, jego zdaniem, udziału w badaniu. Nieważne, że Moxley przyczynił się do stworzenia całej koncepcji MOPP, a Frei umożliwił nam rozpoczęcie prac nad programem. Była to bitwa, której nie mogłem wygrać sam.

Osobiście śledziłem losy wszystkich pacjentów poddawanych MOPP, wliczając w to tych z Baltimore, choć to Art Serpick sprawował nad nimi codzienną opiekę. Zapisywałem dotyczące każdego z nich dane na ogromnej rozpisce, którą zwijałem w rolkę i nosiłem wszędzie ze sobą. Pracownicy kliniczni mieli ze mnie niezły ubaw, gdy przechadzałem się po korytarzach ze swoimi „Zwojami z Morza Martwego”.

Mając w pamięci spięcie z Karnofskym, zdawałem sobie sprawę, że gdy opublikujemy wyniki, pojawią się pytania o to, skąd mamy pewność, że guz zniknął całkowicie. Opracowaliśmy więc nowatorski i rygorystyczny protokół, którego zadaniem była ocena obecności guza (lub jego braku) pod koniec leczenia: wyniki każdego testu, który wykazywał nieprawidłowości w chwili diagnozy, musiały być negatywne po zakończeniu terapii, by remisję można było uznać za całkowitą. Gdyby wciąż pozostawały jakieś szczątkowe nieprawidłowości, musieliśmy powtarzać biopsje.

Posługiwaliśmy się techniką zwaną limfografią [*lymphangiogram*], by sprawdzić, na ile czyste są węzły chłonne. Wstrzykiwaliśmy do kanałów limfatycznych między palcami u stopy pacjenta zabarwiony, niewidzialny dla promieni rentgenowskich kontrast. Mogliśmy dzięki temu obserwować,

jak niebieska farba rozchodzi się od stopy w górę, aż barwnik zanikał w węzłach chłonnych, skrytych głęboko w pachwinach i w brzuchu. Wtedy robiliśmy zdjęcie rentgenowskie brzucha. Kontrast pozostawał w węzłach chłonnych co najmniej przez rok, co pozwalało nam obserwować węzły chłonne, niemożliwe do ujrzenia czy dotknięcia w jakikolwiek inny sposób. Minimalizowaliśmy przy tym dyskomfort, jaki chory może odczuwać w trakcie badania. Nasi pacjenci żartowali, że mają fioletowe stopy.

Robiliśmy limfografię każdemu z nich, co roku, przez co najmniej cztery lata. Przez pięć lat wizualizowaliśmy węzły chłonne w brzuchach pacjentów. Szybko przekonaliśmy się, że chorzy będący w zaawansowanym stadium, którzy doznali całkowitej remisji i nie byli leczeni przez następne cztery lata, rzadko mieli nawroty. Byli zdrowi.

Chłoniak Hodgkina ma cztery fazy, które oznacza się rzymskimi cyframi od I do IV. Im wyższy numer, tym bardziej zaawansowane stadium raka. Każdy etap rozwoju choroby można dodatkowo oznaczyć literą A lub B: A oznacza brak objawów, natomiast B występowanie objawów choroby. Przypadki oznaczone literą B są gorsze. 88 proc. naszych pacjentów znajdowało się w fazie IVB, czyli najgorszej możliwej.

Jeden z nich był tak chory, że nie widziałem dotąd nikogo tak zniszczonego chłoniakiem Hodgkina. Był w fazie IVB. Miał ostrą gorączkę, stracił kilkanaście kilogramów i wszędzie miał guzy, również na wątrobie. Był w tak opłakanym stanie, że nie sądziłem, że dotrwa do końca terapii. Doznał jednak remisji po dwóch cyklach MOPP. Wszystkie guzy zniknęły. Uznawaliśmy to niemalże za cud. On zresztą też. Takie rzeczy działy się raz po raz.

W przeciwieństwie do tych z programu MOMP, pacjenci MOPP byli leczeni ambulatoryjnie. Oznaczało to, że mogli przyjść do NCI, przyjąć leki i albo iść do domu (jeśli mieszkali nieopodal), albo do hotelu. Zjawiali się o umówionej godzinie i byli proszeni do pokoju chemioterapeutycznego, gdzie pielęgniarki podłączały im kroplówkę i rozpoczynało się podawanie leku. Chorzy narzekali na metaliczny posmak, który pojawiał się w ustach w chwili, gdy do żył wchodził iperyt azotowy. Pielęgniarki postawiły więc przy wejściu pojemnik z cukierkami miętowymi. Pacjenci ssali te miętówki w trakcie przyjmowania chemioterapii.

Nudności pojawiały się około 45 minut po odłączeniu kroplówki. Chorzy wymiotowali co kilka minut przez kolejnych osiem godzin. Dla tych, którzy

wracali do hotelu, zorganizowaliśmy busik. Jednak mało kto korzystał z tej formy transportu. Często bus nie zdążył dojechać na miejsce, gdy pacjent dostawał torsji. Chorzy woleli więc wracać pieszo trasą prowadzącą od ośrodka, przez trawniki Narodowej Biblioteki Medycznej, wzdłuż autostrady graniczącej z kampusem NIH-u, aż do hotelu. Jeden z kuracjuszy powiedział mi, że zawsze miał przy sobie samolotową torbę na wymioty, właśnie na potrzeby drogi powrotnej do hotelu. „Kierowcy i piesi zapewne brali mnie za miejscowego pijaka, albo za kogoś jeszcze gorszego” – mawiał rozbawiony.

Trasa ta była uczęszczana przez chorych tak często, że w końcu wydeptali w trawie pas, który nazwali „chemiościeżką”. Parę lat później ogrodnicy odstąpili w końcu od prób zasiania jej na nowo. Wybrukowali wydeptane miejsca. Pacjenci, którzy wówczas byli w mieście, wydrapali w mokrym betonie swoje inicjały.

Po pewnym czasie, gdy chorzy mieli już za sobą kilka kolejek MOPP, zaczynali wymiotować jeszcze przed przyjęciem iperytu azotowego. Niczym psy Pawłowa, zwracali już, gdy widzieli, jak wchodzę do sali, lub gdy do pomieszczenia chemioterapeutycznego wjeżdża stojak z kroplówką. W hotelu, pomimo nudności, czuli się dość komfortowo, gdyż niemal wszyscy jego goście byli ludźmi leczącymi się onkologicznie. Wózki inwalidzkie i stojaki z kroplówkami były normalnym widokiem. Wśród gości byli reprezentanci rozmaitych zawodów: od właścicieli małych sklepów do prezesów spółek.

Pacjenci w fazie IVB byli gotowi na wszystko. Zdawali sobie sprawę ze stanu swojego zdrowia. Mieli tyle objawów choroby, że poddawszy się terapii MOPP, często natychmiast doznawali ulgi. Ich guzy znikały, a to rekompensowało niedogodności związane ze skutkami ubocznymi. Jak bezceremonialnie ujął to jeden z chorych: „Jaki mam inny wybór? Śmierć”. Wcale jednak nie był to wyraz rozpaczy. Choć cierpieli i bardzo się bali, wiedzieli, że są pionierami.

Znacznie trudniej było porozumieć się z pacjentami, którzy znajdowali się w fazie IIIA. Gdy dołączali do badania, często nie mieli żadnych objawów, nawet jeśli w ich węzłach chłonnych były już guzy. Gdy zaczynali pierwszy cykl leczenia, zwykle czuli się jeszcze dobrze. Kończyli terapię w fatalnym stanie. Leczenie powodowało u nich częste wymioty; mieli wrażenie, że leki pogarszają ich stan, a nie zabijają guzy. Z tego

powodu czasem ciężko ich było przekonać, że terapia jest konieczna do tego, aby uratować im życie.

Tak jak pewnego człowieka, osiemnastoletniego syna amerykańskiego Sekretarza Departamentu Budownictwa Mieszkaniowego i Urbanizacji, którego włączaliśmy do badania, gdy był w fazie IIIA choroby i czuł się jeszcze dobrze. Został szybko zdiagnozowany, rutynowe badanie rentgenowskie wykryło objawy guza. Miał farta. Nowotwór powinien prędko zostać zwalczony. Jednakże po pierwszym cyklu MOPP chłopiec odmówił dalszego poddawania się leczeniu i wypisał się z programu. Sądził, że traci przez nas zdrowie.

Jego rozumowanie nie było całkiem irracjonalne. W owym okresie nie byliśmy zupełnie pewni, czy udaje nam się wyleczyć pacjentów na dobre. Ale żywiliśmy optymizm. Alternatywa nie była kolorowa. Ten chłopak zmarł w ciągu kilku lat.

Cztery lata po tym, jak Karnofsky publicznie mnie zrugał za posłużenie się terminem „całkowita remisja”, ponownie pojawiłem się na spotkaniu AACR, by zaprezentować wyniki badań. Odsetek całkowitych remisji w ciągu czterech lat wynosił w terapii MOPP 80 procent. Nigdy wcześniej nikomu nie udało się osiągnąć takiego wyniku. Krzywe przeżywalności pacjentów bez nawrotów spłaszczały się po dwóch latach, a zatem odsetek nawrotów z czasem spadał, co było kolejny znakiem, że leczenie działa[5].

Kiedy zakończyłem prezentację, Charlie Huguley, moderator panelu, schwycił mikrofon i zabrał głos, jeszcze zanim słuchacze zaczęli zadawać pytania. Charlie był znanym hematologiem i kierownikiem Southeastern Cancer Study Group, dużej, kooperatywnej sieci ośrodków medycznych prowadzących badania nad leczeniem raka, na którą składało się dwanaście instytucji. Tym razem odzew był pozytywny. Huguley miał ogromne doświadczenie z chorobą Hodgkina i wiedział, że to, co robimy, było kompletnie inne od tego, co zrobiono do tej pory. Powiedział to na głos. Odzew ze strony słuchaczy także był budujący. Nikt nie kwestionował już użycia terminu „całkowita remisja”.

Rok później, w 1970 roku, opublikowaliśmy w piśmie „Annals of Internal Medicine” artykuł opisujący wyniki terapii MOPP przeprowadzonej na czterdziestu trzech pacjentach[6]. Artykuł stał się najczęściej cytowaną publikacją w historii pisma.

Mimo że MOPP radykalnie odchodziło od tradycyjnego sposobu leczenia, reakcja ze strony środowiska medycznego była zaskakująco pozytywna. Po raz pierwszy w historii chemioterapeuci dysponowali leczeniem, które mogło wyleczyć ich pacjentów.

W 1974 roku chemioterapia – obecnie znana jako onkologia kliniczna – została oficjalnie ustanowiona poddziedziną medycyny wykładaną na szkołach wyższych. MOPP przyczyniło się do tego. To uderzało do głowy. Działania w tym obszarze, które dotąd wyśmiewano i powszechnie uznawano za groźną szarlatanerię, nie tylko zyskały szacunek, ale także stał się akceptowaną formą leczenia.

Nie wszyscy byli zadowoleni. Niektórzy przyglądali się i czekali na rozwój sytuacji. Inni otwarcie wyrażali sceptycyzm i nie zgadzali się na poddawanie pacjentów terapii MOPP. Byli też tacy, którzy jawnie okazywali wrogość. Największą niechęć [w stosunku do nas] wykazywali radioterapeuci. Do tej pory mieli wolną rękę w leczeniu chłoniaków i choroby Hodgkina, w każdym stadium zaawansowania raka. Ludzie trafiali do chemioterapeutów i internistów dopiero, gdy wszystko inne zawiodło.

I nagle wszystkich pacjentów w zaawansowanym stadium choroby zaczęto leczyć terapią MOPP. Większość udawało się wyleczyć, nie było więc potrzeby naświetlania, co zresztą jedynie złagodziłoby objawy choroby.

Tymczasem „reguła odwrotności” Skippera nie dawała nam spokoju. Wkrótce stwierdziliśmy, że mądrze będzie porównać MOPP z radioterapią w leczeniu choroby Hodgkina we wczesnym stadium. Rozumowaliśmy, że skoro MOPP jest skuteczny w odniesieniu do chorych z ogromnymi guzami, tym bardziej powinien przynosić dobre efekty w terapii pacjentów we wczesnym stadium. Nasze przypuszczenia potwierdziły się. Nasze badanie wykazało, że dwukrotnie więcej takich pacjentów wygrało chorobę dzięki MOPP, niż dzięki samej radioterapii.

Był to tak zdumiewający wynik, iż większość radioterapeutów nie dała mu wiary. Poszli na ustępstwo, godząc się na to, aby oprócz naświetlań, pacjenci otrzymywali również MOPP. Chorych zaczęto kierować do onkologów klinicznych, co skutkowało utratą pacjentów przez radioterapeutów. W rezultacie wielu z nich odmawiało współpracy przy dużych badaniach organizowanych z udziałem chorych we wczesnym stadium raka, jeśli radioterapia miała nie być uwzględniona w różnych

grupach badania. Oznaczało, że nie mogliśmy już porównywać wyników leczenia z radioterapią i bez niej.

Jeden z moich współpracowników, prowadzący największą na świecie grupę prób klinicznych, w prywatnej rozmowie powiedział mi, że włącza radioterapię do każdej grupy pacjentów we wczesnym stadium choroby, gdyż inaczej nie uzbierałby osób do badania. Musiał współpracować z tymi, którzy chcieli przyjmować radioterapię jako pierwszą. A zatem wielu przyjmowało radioterapię na próżno.

Niezależnie od wyniku terapii, radioterapeuci zawsze żądali udziału w leczeniu pacjentów chorych na chłoniaka Hodgkina. Nawet gdy wyniki pokazywały, iż naświetlania nie są konieczne, a nawet pojawiały się powody, by sądzić, że zwiększają ryzyko zachorowań na raka w przyszłości.

Chemioterapeuci starej generacji – którzy próbowali chemioterapii po II wojnie światowej – także nie byli zachwyceni. Nie podobało im się, że są spychani na margines i muszą rezygnować ze znanych im narzędzi – np. chemioterapii dla złagodzenia objawów (o ile w ogóle z niej korzystali), czy podawania po jednym leku na raz – mimo iż wiadomo już było, że one nie działają.

Niedługo po tym, jak opublikowano wyniki MOPP, profesor Rundles z Uniwersytetu Duke’a, który kiedyś zapytał mnie, czy moi pacjenci chcą jeszcze ze mną rozmawiać po tym, jak poddaję ich kuracji, na spotkaniu grupy kooperatywnej powiedział, że często otrzymuje odpowiedzi podobne jak w przypadku MOPP w leczeniu samym iperytem azotowym. Twierdził, że trzeba go podawać przez tyle czasu, ile trwa terapia MOPP. Zasugerował, aby przeprowadzić sześciomiesięczne randomizowane badanie kliniczne, w którym porównano by skuteczność MOPP i samego iperytu azotowego.

Zaskoczyło mnie to. Iperyt azotowy był znany od dawna, ale nikt jeszcze nie twierdził, że daje takie wyniki. Badanie zostało przeprowadzone w Southeastern Cancer Study Group. MOPP zostało okrojone, aby „ograniczyć toksyczność”, ale koniec końców nawet zmodyfikowana wersja okazała się znacznie skuteczniejsza od samego iperytu azotowego.

Niedługo po opublikowaniu wyników dr Rundles zaprosił mnie na konferencję na Uniwersytecie Duke’a, abym wygłosił wykład o MOPP. Kiedy skończyłem, spojrzałem na siedzącego na podwyższeniu i

uśmiechającego się Wayne’a Rundlesa i spytałem go, czy pamięta, jak pytał, czy pacjenci rozmawiają ze mną po leczeniu.

Czasem jeszcze się z tego śmiejemy. Rozpogodził się, a ja powiedziałem: „Tak, i to przez długi okres”.

Pomimo sukcesu MOPP pojawiały się pewne problemy. Jeden z nich polegał na opracowanym przeze mnie dawkowaniu i harmonogramie podawania leków. Choć określiłem je bardzo skrupulatnie, wielu lekarzy – z dużych ośrodków onkologicznych, z akademickich ośrodków medycznych i tych przyjmujących w gabinetach prywatnych – zmieniało zarówno dawkowanie, jak i rekomendowany okres podawania leku.

W 1971 roku, kiedy zostałem mianowany szefem pionu medycznego w NCI, Barney Clarkson, kierujący oddziałem chemioterapii w Memorial Sloan Kettering, poprosił mnie o wygłoszenie wykładu podczas odbywającej się tam konferencji. Ostrzegł, że nie zostanę ciepło przywitany. W tym szpitalu nie zdołano sprawić, by MOPP działał. Miało to być przesłuchanie.

Wiedziałem, że MOPP jest skuteczny, więc zgodziłem się. Mój ojciec, mieszkający w Nowym Jorku dyrektor banku, zapytał się, czy osoba niebędąca lekarzem może wziąć udział w konferencji. Chciał zobaczyć swojego syna w akcji. Wiedząc, że być może będę musiał stoczyć bitwę z kolegami po fachu, zawahałem się. On jednak uparł się, że chce przyjść, więc uległem.

Siedziba tej instytucji to okazała budowla, która zajmuje cały kwartał między Aleją York, ulicą Sześćdziesiątą Siódmą i Sześćdziesiątą Ósmą. Posadowiono ją na terenie podarowanym szpitalowi przez rodzinę Rockefellerów. Właścicielem ziemi był Laurance Rockefeller.

Mówiono, że łączna wartość osobistych majątków członków rady nadzorczej szpitala przekracza 5 mld dolarów, co prawdopodobnie było dużym niedoszacowaniem, ponieważ sam Rockefeller był znacznie zamożniejszy. Klientelę centrum onkologii stanowili ludzie bogaci, wywodzący się z różnych krajów. Do kadry należeli wpływowi i znani chirurdzy onkologiczni, którzy spopularyzowali procedurę radykalnej mastektomii i wyznaczali trendy w amerykańskiej chirurgii.

Programem chemioterapii kierował David Karnofsky, ten sam, który bezlitośnie zrugał mnie na spotkaniu, na którym prezentowałem po raz pierwszy wyniki terapii MOMP. Karnofsky był przez wielu uznawany (w

szczególności przez personel Memorial Sloan Kettering) za ojca chemioterapii i półboga, który nie może się mylić. Był zaangażowany w program badań chemicznych prowadzonych w czasie II wojny światowej przez amerykańską armię w Aberdeen, w stanie Maryland – sprawdzał skutki działania gazu musztardowego na unieruchomione na polu wybuchowym zwierzęta. Wraz z innymi naukowcami uciekał, gdy wypuszczano gaz, i wracał, aby zabrać zwierzęta i przebadać je.

Gdy wziąłem udział w konferencji odbywającej się w Memorial Sloan Kettering, Karnofsky już nie żył. Zmarł na raka płuc, mimo że nie zapalił w życiu ani jednego papierosa. Mógłbym się założyć, że dorobił się go wskutek wdychania gazu musztardowego.

Jego podopieczni, Irwin Krakoff, Joseph Burchenal i Barney Clarkson czuli się naznaczeni przez Karnofsky'ego. Ich zdaniem to, co nie powstało w Memorial Sloan Kettering, nie mogło być dobre. Choć ja akurat uważałem, że osiągnięcia tej instytucji na polu badawczym nie przyczyniały się wcale do rozwoju medycyny. MSK był jednak największym ośrodkiem onkologicznym w kraju. Powszechnie uważanym za najlepszy. Rzucenie wyzwania pracującym weń naukowcom było trudne. Jednak ja byłem pewny wyników swojej pracy i cieszyłem się, że mam okazję to zrobić.

Podczas wykładu przedstawiłem zdumiewające na tamten czas dane dotyczące krzywej przeżycia wolnego od nawrotów. Otrzymałem chłodne brawa. Następnie kilku znanych onkologów jeden po drugim zaczęło twierdzić, że MOPP nie działa. Clarkson, który siedział w pierwszym rzędzie, pozwolił na to, by przez jakiś czas zadawano pytania i formułowano oskarżenia. Następnie wstał i zasugerował, że moje dane musiały zawierać jakiś błąd. Joe Burchenal, guru w dziedzinie leczenia białaczki, wymamrotał komentarz przypominający wcześniejszą krytykę Karnofsky'ego. Najłaskawszym wytłumaczeniem nieskuteczności MOPP, podanym przez pracujących w MSK lekarzy było to, że przyjmowaliśmy do badania jedynie pacjentów łatwych do wyleczenia, podczas gdy MSK zajmowało się wyłącznie trudnymi przypadkami. Wiedziałem, że było dokładnie odwrotnie.

Postanowiłem zadać im kilka pytań. Zwracając się do Barneya Clarksona, powiedziałem: „Barney, powiedz mi, jak właściwie stosujecie tutaj terapię MOPP".

Widać, że stał się nerwowy. Nie bez powodu. Przypuszczałem, że cała scena została zaaranżowana, a w chwili, gdy głos zabrał Barney, miałem już zapadać się w sobie. To jednak nie jest w moim stylu. Wiedział, czemu zadaję to pytanie. Barney opisał, jak stosowano MOPP w Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Iperyt azotowy zamieniono na ich ulubiony środek alkilujący, tiotepę, i arbitralnie zmieniono dawkę bez żadnych badań porównawczych, po prostu na podstawie przekonania, że jest on lepszy i łatwiejszy w użyciu. Guru Karnofsky opracował go w MSK, aczkolwiek rzadko używano go gdzie indziej z powodu jego nieprzewidywalnego wpływu na szpik kostny. Nie dało się ustalić, jaka dawka będzie toksyczna dla szpiku, więc zawsze podawano niskie dawki. Niemniej, tego właśnie środka alkilującego używano w MSK.

Podawano zaledwie połowę dawki prokarbazyny, gdyż to przez nią pacjenci odczuwali nudności. Drastycznie też obniżono dawkę winkrystyny z powodu ryzyka uszkodzenia nerwów. Odstępy między kolejnymi cyklami wydłużono o ponad dwa tygodnie, ażeby dać pacjentom czas na regenerację po toksycznym działaniu leków, zanim przyjmą następną dawkę. Najwyraźniej nikomu nie przyszło do głowy, że po takim czasie również rak odzyska moc. Słuchając odpowiedzi, doznałem silnej irytacji. Dobrze wiedziałem, dlaczego MOPP u nich nie działał.

„A czy czytaliście artykuł?” – zapytałem. – „Czy zdajecie sobie sprawę z tego, jak ważne jest, aby podawać wszystkie leki w pełnych dawkach w określonym czasie?”.

Stałem na scenie, na podwyższeniu i spoglądałem na audytorium. Słuchacze byli w szoku, panowała cisza. Nikt nie podważał autorytetu MSKCC i Barneya Clarksona. Zwróciłem uwagę na to, że wielu lekarzy z innych instytucji miało niezłą uciechę z tej dyskusji.

Zmiany, które wprowadzone zostały do terapii w MSKCC, były bezpodstawne. Nie sądzono tu, że za podstawowymi regułami terapii kryje się jakaś logika. A nowy protokół terapeutyczny nie powstał na podstawie naukowych przesłanek. Innymi słowy, ich wersja MOPP wcale nie była terapią MOPP, ale jej słabą imitacją, zwaną TOPP (T od tiotepa). Nie była przemyślana ani sprawdzona. Co najważniejsze, nie działała. Pacjenci byli przekonani, że otrzymują najwyższej klasy leczenie, że na lepsze nie mają nigdzie szans, ale w rzeczywistości była to nieprawda.

Czułem, jakby ktoś wyrzucił mój dorobek do kosza na śmieci.

Po jakiejś godzinie słuchania tego wszystkiego wybuchłem.

„Dlaczegoście, na Boga, to zrobili?” – zapytałem.

Wtedy odezwał się ktoś z widowni. „No cóż, Vince, większość pacjentów przyjeżdża do nas metrem, a nie chcieliśmy, żeby wymiotowali, wracając do domu”.

Ręce mi opadły. Zwróciłem się do słuchaczy. „Gdybyście powiedzieli pacjentom, że mają wybór między wyzdrowieniem i wymiotowaniem, a nie wymiotowaniem i umieraniem, czy nie sądzicie, że woleliby zamówić sobie taksówkę?”.

Na widowni rozległ się śmiech. Uznałem, że udało mi się udowodnić moje racje.

Gdy wychodziłem z sali, ujrzałem ojca. Przyszedł z opóźnieniem i zasiadł w ostatnim rzędzie, przez nikogo niezauważony. Poszliśmy na obiad. Był wyraźnie zmieszany. Zdawał sobie sprawę, że skoro pracuję w Narodowych Instytutach Zdrowia, muszę być dobry w tym, co robię. Jednak skoro to, czego dokonałem, było tak niezwykłe, to dlaczego lekarze z MSK czynili mi takie wstręty?

Próbowałem mu wytłumaczyć, w jaki sposób pracują naukowcy i jak dokonuje się postęp medyczny: publikujemy dane, aby wszyscy mogli się z nimi zapoznać i dyskutować na ich temat. On czuł jednak, że na wykładzie doszło do czegoś więcej niż do uprzejmej wymiany opinii. Mój ojciec, podobnie jak wielu innych, był przekonany, że lekarze to elitarna grupa altruistów, którzy przewyższają innych pod względem inteligencji i kultury osobistej. To, czego był świadkiem, wprawiło go w zakłopotanie. Gdy się żegnaliśmy, wciąż jeszcze wyglądał na zmieszanego.

Nie rozmawiałem z nim o moim odczuciu, iż lekarze z MSKCC wprowadzili zmiany w terapii, by poprawić sobie samoocenę. Przypuszczałem, że i tak nie zrozumie, a może nawet mi nie uwierzy. Ciągle sądził, że medycy są ponad to. Właściwie ja również czułem się zażenowany zachowaniem kolegów z MSKCC. Żałowałem też ich pacjentów.

Było dla mnie jasne, co jest źródłem problemu na MSK: lekarze nie wierzyli w to, że chemioterapia może zwalczyć raka. Ani w to, że rak w zaawansowanym stadium może w ogóle zostać wyleczony. Albo w jedno i w drugie. Dlaczego więc utrudniali pacjentom dostęp do terapii? Jeśli nie masz świadomości, że oto odmawiasz pacjentowi dostępu do skutecznej

kuracji, możesz wprowadzać do niej dowolne zmiany. Okazało się, że jest to szerszy problem, i nie dotyczy jedynie MSKCC.

Nadto, lekarze obawiali się możliwej toksyczności MOPP. Najczęstszą reakcją na te obawy było zmniejszanie dawek i zmienianie harmonogramu. Obliczając dawkę leku, należy brać pod uwagę masę ciała pacjenta. Właściwa dawka jest zależna od wydolności nerek i wątroby, ponieważ to te organy są odpowiedzialne za usuwanie toksycznych metabolitów leku. Dlatego ważne jest uwzględnienie całkowitej powierzchni ciała. W skrócie: więksi ludzie potrzebują większych ilości leków. Niewysoka starsza pani i zawodnik sumo nie mogą być leczeni tymi samymi dawkami. Dawaliśmy 1,4 mg winkrystyny na metr kwadratowy powierzchni ciała niezależnie od tego, jak dużą czyniło to dawkę.

Większość lekarzy obniżała dawkę, głównie dlatego, że uczynili tak medycy z Uniwersytetu Stanforda. Grupa, kierowana przez znanego chemioterapeutę, powtórzyła MOPP na Uniwersytecie Stanforda. Podawali właściwe dawki we właściwym czasie i osiągnęli dobre rezultaty. Jednakże tak bali się skutków ubocznych winkrystyny, że zaproponowali, żeby w przyszłości nie podawać więcej niż 2 mg. Uznaliśmy to za błąd. Owszem, wiedzieliśmy, że winkrystyna uszkadza nerwy, ale nigdy się nie zdarzyło, aby pacjent, który doznał całkowitej remisji, nie zregenerował się.

Leczyliśmy mojego dawnego kolegę ze studiów, neurochirurga, który po terapii MOPP nie mógł pracować, ale po roku w pełni odzyskał władzę w członkach i znów mógł operować. Mieliśmy także zawodowego gitarzystę, który bezpośrednio po kuracji nie był w stanie zapiąć guzików koszuli, nie wspominając już o szarpaniu strun. Rok później znów dawał koncerty.

Artykuł napisany na podstawie badania przeprowadzonego na Stanfordzie ustanawiał dawkę winkrystyny na 2 mg niezależnie od wielkości ciała. Wszystkie późniejsze badania grupy kooperatywnej stosowały zmodyfikowaną dawkę winkrystyny, a nadto obniżyły dawki również innych leków. To był błąd. Większość ludzi, jeśli wziąć pod uwagę powierzchnię ich ciała, potrzebowała większej dawki.

Gdy pacjenci zapoznawali się z kwestią wielkości dawki, byli gotowi na ryzyko pojawienia się poważniejszych skutków ubocznych. Rozumieli, że to pozwoli im zwalczyć chorobę. Oczywiście, wielu lekarzy po prostu nie chciało przysparzać pacjentom cierpień, jednak prawda jest taka, że chory stojący w obliczu śmierci ma całkowicie inną perspektywę. Jeden z

pacjentów, którego poddawaliśmy terapii MOPP, zwierzył mi się, że po każdej wizycie w NIH opuszczał ośrodek bocznymi drzwiami, szedł do małego, ozdobnego basenu po zachodniej stronie budynku, zdejmował skarpetki, buty i brodził w wodzie. Nie do końca zdawałem sobie sprawę z istnienia tego basenu i tym bardziej nie wiedziałem, po co go zbudowano. Wyjaśnił mi to ten pacjent: w Ewangelii św. Jana jest wzmianka o sadzawce w Betesdzie – w języku aramejskim nazwa ta oznacza „dom miłosierdzia", „dom łaski" – która miała uzdrawiającą moc, NIH natomiast mieściło się w Bethesdzie, acz nie tym biblijnym. Mój pacjent zapytał, co moim zdaniem działało, MOPP czy basen. Odpowiedziałem, że przyda nam się każda pomoc.

Wielu lekarzom zależało na tym, aby nie można było ich pozwać. Albo na tym, by zwiększyć swoje wynagrodzenie. Pacjenci nie mogli żądać większych dawek, skoro nie wiedzieli, że to im pomoże; wystarczyło, że lekarz pominie tę informację.

Dużo czasu poświęciłem pracy z moim przyjacielem Johnem Bennettem z Ośrodka Medycznego Uniwersytetu Rochester, jednego z największych ośrodków onkologicznych w Stanach Zjednoczonych; mój przyjaciel również twierdził, że MOPP nie działa. Przejrzałem dokumenty wszystkich pacjentów, których leczył. Odwiedziłem nawet jego klinikę i przysłuchiwałem się, jak rozmawia z chorymi. Nie potrafił zdobyć się na użycie słowa „wyleczenie" w rozmowie z nimi. We wszystkich przypadkach, którym się przyglądałem, obniżał dawki i zmieniał harmonogram podawania leku jeszcze przed rozpoczęciem terapii. Podobnie jak większość lekarzy, zmieniał dawki nie w wyniku złych doświadczeń, ale z powodu obawy przed ostrymi skutkami ubocznymi.

W czasie konferencji Towarzystwa Medycznego w Dystrykcie Kolumbii pewien lokalny onkolog kliniczny zbeształ mnie za stworzenie terapii, która nie przynosi efektów. Wówczas już wiedziałem, czego oczekiwać i zapytałem, w jaki sposób stosował MOPP. Odpowiedział, że nie mógł podawać prokarbazyny, ponieważ wywoływała zbyt mocne nudności. Winkrystynę również uznawał za zbyt toksyczną, więc zamiast niej podawał iperyt azotowy, a także pewne sterydy. „To tak jak pan" – mówił. A rezultatu, który opisałem w artykule nie było. Temu człowiekowi nie przyszło do głowy, że całkowicie rozmontował MOPP.

Zadzwonił do mnie pewien chirurg ze Środkowego Zachodu i poprosił, abym przyjął będącą w fazie IIIA pacjentkę, młodą kobietę, którą leczono terapią MOPP, ale która nie doznała remisji. Powiedziałem mu, że nie przyjmujemy wcześniej leczonych pacjentów, ale jako że stwierdził, iż jest ona w fazie IIIA, a jeszcze nie mieliśmy żadnego przypadku chorego w tej fazie, który nie zostałby wyleczony, zapytałem go, w jaki sposób aplikował leczenie. Odparł, że dawał jeden cykl MOPP mniej więcej co trzy miesiące, „kiedy była potrzeba". Zachodziłem w głowę, czy w ogóle przeczytał artykuł. Jeszcze mocniej mnie zastanawiało, dlaczego chirurg leczy pacjenta chorego na chłoniaka Hodgkina w zaawansowanym stadium. Współczułem tej dziewczynie. Straciła największą szansę na wyzdrowienie.

Sytuacja w Europie była jeszcze gorsza, ponieważ tam mało kto myślał tak jak my. Pewnego razu skontaktował się ze mną znajomy z Mediolanu, patolog. Właśnie zrobił biopsję młodemu człowiekowi – choremu na chłoniaka Hodgkina w zaawansowanym stadium – synowi Eugenia Cefisa, wielkiego przemysłowca z Włoch.

Cefis chciał, abym przyjechał do nich i zbadał jego syna, którym na stałe opiekował się reumatolog z Mediolanu. Zdziwiłem się na wzmiankę o reumatologu, ponieważ lekarze tej specjalności leczą choroby takie jak artretyzm, a nie nowotwory. Odmówiłem. Dlaczego miałbym narażać ich na dodatkowe koszty, skoro wiedziałem, że mogą liczyć na dobrą opiekę lekarską w swoim mieście w Istituto Nazionale dei Tumori, gdzie mój przyjaciel Gianni Bonadonna zaczął stosować MOPP w leczeniu choroby Hodgkina?

Cefis odmówił posłania swojego syna do tej instytucji. We włoskim systemie klasowym Istituto Nazionale dei Tumori był uznawany za instytucję eksperymentalną, za placówkę przeznaczoną dla szarych ludzi, którzy nie byli w stanie opłacić najlepszych lekarzy. „Czy zechce pan nauczyć lekarzy mojego syna właściwego stosowania terapii MOPP?" – zapytał mnie Cefis. Zgodziłem się, ale pod warunkiem, że będę mógł najpierw zapoznać się z dokumentacją medyczną dotyczącą jego syna. Z informacji, które do mnie przesłał, wynikało, że młody Cefis był bardzo wysoki jak na Włocha, mierzył ponad 190 cm wzrostu. Oznaczało to, że będzie musiał otrzymywać duże dawki wszystkich leków składających się na MOPP. Kiedy mówiłem o tym jego lekarzowi – a wiem, że mnie zrozumiał, bo dobrze mówił po angielsku – podkreśliłem, że konieczne jest

zachowanie odpowiedniej dawki zależnej od wielkości ciała, a także trzymanie się harmonogramu; obliczyłem nawet odpowiednie dawki dla niego.

Dokumenty, które otrzymałem, stwierdzały jedynie, że syna Cefisa poddano leczeniu terapią MOPP w ciągu kolejnych sześciu miesięcy. Nie było w nich żadnych szczegółów. Jednak gdy rok zmierzał ku końcowi, stan Cefisa zaczął się pogarszać. Jego ojciec ponownie poprosił mnie, bym go zbadał. Ponieważ planowałem odbycie zagranicznej podróży w sprawach zawodowych i umówiłem się z żoną w Rzymie w drodze powrotnej za trzy tygodnie, zgodziłem się nadłożyć drogi i dotrzeć do Mediolanu, by go zobaczyć.

Cefis był wysoki, krzepki i łysiejący. Mówił cichym głosem, ale wzbudzał respekt. Jego gabinet był elegancki – ciemne drewno i skórzane fotele – i bardzo cichy. Zasłony zakrywały okna, pomieszczenie było słabo oświetlone, ale zrozumiałem po jego zachowaniu, że był bardzo zaniepokojony stanem swojego syna. Opowiedziałem mu o tym, co udawało nam się osiągnąć na NCI dzięki terapii MOPP. Nie mówił zbyt wiele, uważnie mnie słuchał. Sprawiał wrażenie, jakby był głęboko zamyślony.

Z gabinetu zabrano mnie do prywatnego szpitala, w którym przebywał syn Cefisa. Kiedy wszedłem do jego sali, wokół łóżka pacjenta stali trzej doktorzy. Byli starsi wiekiem, mieli siwe włosy, byli ubrani w czarne garnitury, białe koszule, ciemne krawaty i wyglądali bardzo dystyngowanie. Każdy z nich nosił laskę, choć raczej w trosce o wygląd niż z potrzeby. Przypominało to scenę z opery *Gianni Schicchi* Pucciniego – mędrcy wypowiadają się na temat tego przypadku, a tymczasem pacjent leży w milczeniu i spogląda w sufit.

Byli wyraźnie zniesmaczeni na mój widok. We Włoszech panowało przekonanie, że trzeba być starym, aby być dobrym lekarzem. Wyglądałem dość młodo jak na swoje lata, a na dodatek byłem ubrany w jasnoniebieski, sportowy garnitur z krepy.

Wkrótce zdałem sobie sprawę, że ich pogardliwa postawa była rodzajem samoobrony. Nie posłuchali się moich wskazówek co do MOPP. Cefis był wysokim młodzieńcem, jego stopy wychodziły za koniec łóżka. Kiedy przeglądałem dokumenty medyczne, uświadomiłem sobie, że lekarze zignorowali moje obliczenia i zredukowali dawki do symbolicznego

poziomu. Były one tak niskie, że nie byłyby w stanie wyleczyć myszy. Można powiedzieć, że leczono go dawkami, które pozwolą komórkom nowotworowym uodpornić się na leki.

Byłem wściekły na lekarzy za ten podstęp. Poprosiłem ich o wyjście na korytarz i oznajmiłem im to. Powiedziałem im również, że zamierzam powiedzieć ojcu Cefisa o tym, co zrobili. Byli oburzeni, ale nie obchodziło mnie to. Gdy wróciłem do gabinetu Cefisa, wytłumaczyłem mu, co się stało. Ponownie zasugerowałem, aby przeniósł syna do Istituto Nazionale dei Tumori, gdyż nie miałem pewności, czy jego lekarze wiedzą, co robią. Cefis nie zgodził się na to.

Zapytał mnie o wynagrodzenie. Odpowiedziałem, że wynagrodzenie nie jest konieczne, ale nalegał, więc zaproponowałem 300 dolarów. Wyglądał na zaskoczonego. Opuścił gabinet na kilka minut i powrócił z kopertą. Przyjaciel, który tamtej nocy wybrał się ze mną i z Mary Kay na kolację stwierdził, że moje wynagrodzenie było śmiesznie niskie. Powiedział, że Cefis był jednym z najbogatszych ludzi we Włoszech. Przez jego gabinet przewijała się cała gromada lekarzy, każdy miał coś do powiedzenia, a żaden z nich nie brał mniej niż 1000 dolarów za wizytę.

Zastanawiałem się, co Cefis myślał na mój temat. Skoro tak wyglądam i pobieram tak niskie wynagrodzenie, to jak mogę wiedzieć, o czym mówię? Opuściłem Włochy z obawą o życie jego syna. Jak na ironię, zamożność ojca mogła przyczynić się do śmierci tego chłopaka.

Cefis, ani też lekarze jego syna, nigdy później już się ze mną nie kontaktowali. Niecały rok później mój znajomy patolog powiedział mi, że młodzieniec zmarł.

Po raz kolejny przekonałem się, jak poglądy lekarza i sposób uprawiania przezeń zawodu mogą wpłynąć na życie pacjenta. Przypomniał mi się fragment komiksu, który niewiele wcześniej wzbudził pewne kontrowersje: postać o imieniu Pogo siedzi przed dużym lustrem, na jej twarzy maluje się zdumienie. Włosy na głowie Pogo zjeżyły się i uniosły czapkę. Na obrzeżu obrazka znajdują się podobizny Johna Mitchella, prokuratora generalnego Nixona oraz Boba Haldemana i Johna Ehrlichmanna, zaufanych doradców Nixona. Podpis głosi: „Spotkaliśmy wroga – to my!”[7].

[1] Był to wszakże bardzo dobry lekarz. Wiele się od niego nauczyłem. Nasze spory o środki przeciwgrzybiczne sprawiły, że zainteresował się aspergilozą. Stał się później jednym z najlepszych specjalistów w tej dziedzinie w całym kraju – przyp. autora.

[2] DeVita V., Serpick A.: *Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease* (streszczenie), „Proceedings of the American Association for Cancer Research: 1967, nr 8, s. 13.

[3] DeVita V. i in.: *Combination Chemotherapy of Advanced Hodgkin's Disease: The NCI Program – a Progress Report* (streszczenie), „Proceedings of the American Association for Cancer Research" 1969, nr 10, s. 19.

[4] Choć historie, które przywołuję na temat Paula Carbone'a są prawdziwe, sądzę, że odzwierciedlają one jedynie ówczesną złą atmosferę panującą w naszej pracy. W rzeczywistości był to troskliwy i utalentowany lekarz i naukowiec. Kiedy zostałem mianowany dyrektorem oddziału onkologicznego i zostałem jego przełożonym, Carbone odszedł z NCI, aby objąć stanowisko szefa oddziału w centrum onkologii w Wisconsin [Comprehensive Cancer Center]. Zreorganizował tę wcześniej rozdrobnioną instytucję. Cieszył się takim poważaniem, że gdy niespodziewanie zmarł w wieku lat 70, ośrodek został nazwany jego nazwiskiem.

[5] Ibid.

[6] DeVita V. i in.: *Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease*, „Annals of Internal Medicine" 1970, nr 73, s. 881–895.

[7] Kelly W. Pogo: *We Have Met the Enemy and He Is Us*, *Nowy Jork*, Simon & Schuster, 1972.

Rozdział 5
WOJNA Z RAKIEM

Pracując w Narodowym Instytucie Raka (NCI), dokonywaliśmy postępu. Jednak inne instytucje rzadko czerpały z naszych osiągnięć. VAMP i kolejne terapie, w których udoskonalono między innymi harmonogram podawania leków, stosowano na przykład w St. Jude Children's Research Hospital w Memphis, w stanie Tennessee. Wprowadziły je także Roswell Park Cancer Institute w Bufallo, w stanie Nowy Jork, MD Anderson w Houston, w Teksasie oraz Memorial Sloan Kettering na Manhattanie [w Nowym Jorku].

Z MOPP-em było różnie. Niektórzy lekarze prawidłowo stosowali kurację swoim pacjentom. Inni nie wierzyli w to, że jest skuteczna i odrzucali ją. Jeszcze inni, jak już wspomniałem, modyfikowali ją, nie zważając na przyczyny, dla których tak, a nie inaczej została sformułowana.

Oczywiście największą przeszkodą – szczególnie dla lekarzy, którzy prowadzili praktykę prywatną i nie mieli zaplecza w postaci licznej kadry medycznej – były skutki uboczne kuracji i jej toksyczność. Medycy bali się podawać MOPP pacjentom, bo nie byli pewni, czy będą w stanie świadczyć im taką opiekę, jakiej ci potrzebowali. Odsetek śmiertelności w przypadku choroby Hodgkina i białaczki zaczął jednak spadać, nawet pomimo problemów z upowszechnieniem terapii. I choć w społeczeństwie nie było wciąż świadomości, że krajobraz onkologiczny się zmienia (większość ludzi uznawała tę chorobę za nieodwołalny wyrok śmierci), miało się to wkrótce zmienić. I to w pewnym sensie za sprawą pacjenta, którego wcale nie chciałem mieć, oraz telefonu, jaki pewnego dnia odebrałem. W 1969 roku byłem szefem oddziału guzów litych w NCI. Pewnego dnia zadzwoniła do mnie Rita Kelley, chemioterapeutka, którą pamiętałem jak przez mgłę z konferencji onkologicznych. „Vince, mam pacjenta chorego

na nieoperacyjnego raka pęcherzyka żółciowego” – powiedziała. – „Jest z Waszyngtonu. Chciałby być leczony blisko domu”. Poprosiła, żebym przyjął go do siebie. Ja jednak specjalizowałem się w chłoniakach, czyli w dziedzinie dalekiej od nowotworów pęcherzyka żółciowego. Zresztą wiedziałem, że nie istnieje żadna skuteczna terapia tego rodzaju raka. „Chciałbym ci pomóc, ale to nie moja działka” – grzecznie odmówiłem. Po krótkiej uprzejmej rozmowie pożegnaliśmy się.

Dziesięć minut później telefon zadzwonił ponownie. „Mówi Sidney Farber” – odezwał się niski stentorowy głos. *Ten* Sidney Farber. Patolog z Uniwersytetu Harvarda, który opracował metotreksat, jeden z najskuteczniejszych leków chemioterapeutycznych, jakie kiedykolwiek odkryto.

Farber poprosił mnie, abym przyjął do siebie pacjenta Rity. Ponownie grzecznie odmówiłem, tłumacząc mu, że nie jestem właściwym adresem. Farber zamilkł na chwilę, po czym zagrzmiał: „Ale *przyjmiesz* tego pacjenta!”. Byłem zdumiony, ale nie byłem idiotą. Nie było mowy, żebym mógł mu odmówić.

Wówczas nie zdawałem sobie jeszcze z tego sprawy, że ów pacjent, cierpiący na rzadki i najpewniej nieuleczalny typ raka, wywrze ogromny wpływ na politykę zdrowotną państwa w zakresie onkologii. Przyjmowali go najważniejsi lekarze w kraju, w tym Farber, do którego niełatwo było się dostać. Choć nie miałem pełnego oglądu sytuacji, przeczuwałem już, że to nie będzie kolejny zwykły chory.

Tydzień później pacjent ów pojawił się w moim gabinecie. Nazywał się Luke Quinn. Był postawny, miał siwe włosy, równo przycięte wąsy i gniewne spojrzenie. „Dzień dobry, panie Quinn” – powiedziałem, wyciągając rękę, by uścisnąć mu dłoń. „Jestem pułkownik Quinn” – odparował. Quinn był pułkownikiem sił powietrznych amerykańskiego wojska w czasie II wojny światowej. Jak się wkrótce okazało, nawykł do rozkazywania. Zacząłem rutynowo, od wysłuchania historii pacjenta, czyli prosząc Quinna o jego własną relację na temat choroby. Do dziś historia choroby i badanie fizykalne to dwa najważniejsze narzędzia, jakimi dysponuje lekarz. Da się je zastosować w każdych warunkach i nie wywołuje to bólu. Doświadczony lekarz, który wie, jaki przebieg ma dana choroba, często potrafi zdiagnozować stan pacjenta i stadium choroby właśnie w ten sposób. W dobie ultraszybkiego obrazowania zawsze

powtarzam moim stażystom, że jeśli nie są pewni diagnozy, powinni ponownie wysłuchać historii pacjenta i powtórzyć badanie.

„Już mówiłem o wszystkim w Bostonie” – Quinn cierpko mnie zbył.

Wyjaśniłem, że muszę sam wysłuchać historii choroby i przeprowadzić badanie fizykalne. „Kiedy poddaje się pacjenta chemioterapii, należy brać pod uwagę jego ogólny stan zdrowia, ponieważ leki przeciwnowotworowe mogą znacząco oddziaływać na inne dolegliwości, takie jak nadciśnienie, przewlekłe choroby jelit itd. Miałem na myśli na przykład wynaleziony przez Farbera metotreksat, który potrafi rozerwać trzewia nawet zdrowemu pacjentowi, a u chorego z owrzodzeniem lub zapaleniem okrężnicy dokonać nieodwracalnych zniszczeń. Trzeba wziąć pod uwagę wszystkie ewentualności.

Quinn spojrzał na mnie bykiem i bardzo niechętnie zaczął mówić. Do swego internisty w Waszyngtonie wybrał się, gdy białka jego oczu zabarwiły się na kolor żółty. Oznaczało to, że miał żółtaczkę. Ale dlaczego? Żółtaczka jest objawem jakiegoś procesu, nie samą chorobą. Quinn powiedział, że lekarze stwierdzili u niego żółtaczkę mechaniczną spowodowaną jakąś przeszkodą w pęcherzyku żółciowym, która uniemożliwiła prawidłowy przepływ żółci.

W większości przypadków przyczyną takiej blokady są kamienie żółciowe, które zwykle usuwa się chirurgicznie.

Internista Quinna skierował go na operację do innego lekarza, Claude’a Welcha, który pracował w Mass General[1]. Welch był najsłynniejszym w kraju chirurgiem jamy brzusznej. W tamtych czasach profesorowie największych amerykańskich akademii medycznych uznawani byli za półbogów. Niemcy nazywali ich profesorami *Geheimrat*, określenie to znamionowało królewskość. Welch był jednym z nich. Kiedy w 1981 roku Jan Paweł II został postrzelony, Watykan właśnie Claude’a Welcha poprosił o zoperowanie go. Był to kolejny dowód na to, że Quinn miał wielkie wpływy. Choć wciąż nie do końca to do mnie docierało.

Operacja Quinna nie poszła tak, jak oczekiwano. Zamiast kamieni żółciowych, Welch znalazł nieregularną masę naciekającą pęcherzyk żółciowy pacjenta. Rak pęcherzyka żółciowego oznaczał w zasadzie wyrok śmierci. Welch wyciął kawałek, aby patolog mógł potwierdzić diagnozę, zaszył Quinna i oznajmił, że usunięcie nacieku nie jest możliwe.

Reszty mogłem się domyślać. Jako że Welch nie mógł pomóc Quinnowi, posłał go do Rity Kelley, by ustaliła, czy da się wyleczyć pacjenta chemioterapią. Ocena wypadła blado. Jeden lek, który można było wziąć pod uwagę, fluorouracyl, w bardzo niewielki sposób oddziaływał na raka pęcherzyka żółciowego. Kelley wiedziała, że Quinn chce być leczony w domu oraz że ma nikłe szanse na wyzdrowienie. Nie chciała więc brać go pod swoje skrzydła. Dlatego postanowiła – jak się okazało, z sukcesem – wcisnąć go mnie.

Gdy Quinn skończył odpowiadać na pytania, rozpocząłem badanie fizykalne. Wysłuchałem serca i płuc, zajrzałem do jego oczu retinoskopem. Następnie zbadałem brzuch Quinna, aby ocenić, czy guz jest w zaawansowanym stadium. Wykonałem więc same rutynowe czynności.

Następnie włożyłem ręce pod pachy Quinna, by zbadać pachowe węzły chłonne stanowiące kłębowisko gruczołów, które mogą być przydatne w ustalaniu, co dzieje się w organizmie pacjenta. Gruczoły te są zwykle tak małe, że nie da się ich wyczuć. Jeśli pacjent ma infekcję, napływają do nich krwinki białe, przez co stają się powiększone, a co za tym idzie, wyczuwalne w badaniu palpacyjnym. Gdy są pełne komórek rakowych, które rozprzestrzeniły się z guzów litych zlokalizowanych na przykład w piersi czy płucach, węzły stają się zupełnie twarde. Natomiast naszpikowane komórkami chłoniaka, zaczynają być gumowate.

Kiedy dotknąłem węzłów chłonnych w dole pachowym Quinna, wyczułem, że coś jest nie w porządku. Były powiększone i gumowate. Rak pęcherzyka żółciowego potrafi wyrządzić wiele szkód, jednak głównie w obrębie wątroby. Ten rodzaj raka rzadko dokonuje przerzutów. Nie spotkałem się dotąd z przypadkiem, by powiększone węzły chłonne znajdowały się pod obiema pachami pacjenta jednocześnie. Nie są przecież anatomicznie połączone. Wyglądało na to, że Quinn ma ogólną limfadenopatię – stan powiększenia gruczołów limfatycznych w obrębie całego ciała. Najwyraźniej żaden z lekarzy, którzy prowadzili go wcześniej, tego nie zauważył. Możliwe też, że niewystarczająco znałem się na raku pęcherzyka żółciowego. Jednakże węzły chłonne Quinna kazały mi się zacząć zastanawiać, co się dzieje. Chłoniaki, które znałem bardzo dobrze, powodują powiększenie naczyń limfatycznych w całym ciele, wliczając w to węzły pachowe, a także nawet te, które znajdują się wokół pęcherzyka żółciowego. Może to, co zobaczył Welch, nie było wcale guzem pęcherzyka

żółciowego, ale chłoniakiem usadowionym wokół tego organu? I to właśnie mogła być przyczyna blokady, która powodowała żółtaczkę.

Powiedziałem Quinnowi, że mam kilka pytań dotyczących jego diagnozy. Zezłościł się. „Chcę po prostu dostać terapię” – burknął. Zastanawiałem się, czy ktokolwiek powiedział mu o tym, jak złe są rokowania w raku pęcherzyka żółciowego. Quinn przyszedł do mnie ze szkiełkami laboratoryjnymi zawierającymi próbki jego tkanki; tak bywa, gdy lekarz wysyła swojego pacjenta do innego doktora. Poprosiłem, żeby przekazał mi szkiełka do biopsji. Wciąż rozdrażniony, podał mi materiał. Odesłałem go do poczekalni i poszedłem z próbkami do gabinetu Costana Berarda, mojego ulubionego patologa w NCI. Cos był schludnym, groźnie wyglądającym facetem o krótkich, szpakowatych włosach. Mówił skrótami i lubił opowiadać o tym, co widział pod mikroskopem. Wyrażał myśli i działał precyzyjnie, a ja chętnie przysłuchiwałem się jego improwizowanym wykładom. Dowiadywałem się od niego mnóstwa rzeczy o patologii chłoniaków.

Dobry onkolog musi stale współpracować z patologami. To oni wystawiają diagnozy. A nie jest to proste. Nierzadko dochodzi do pomyłek. Przykładowo, wiemy już dziś, że u około 6 proc. pacjentów niesłusznie diagnozuje się chłoniaka. Darzyłem Cosa zaufaniem. Uważałem go za najlepszego patologa, z jakim kiedykolwiek miałem do czynienia.

Powiedziałem Berardowi, że mam pewne wątpliwości co do diagnozy i wręczyłem mu szkiełka laboratoryjne. Jedno po drugim, ustawił je pod światło i rozpoczął oględziny. Następnie bez słowa zaczął wkładać każde z nich pod mikroskop. Gdy spojrzał na ostatnie, zamarł, i z okiem wciąż przyklejonym do okularu powiedział: „Wydaje mi się, że mamy do czynienia z artefaktem”.

Artefakt to zjawisko, z którym możemy mieć do czynienia, gdy na przykład chirurg, usuwając fragment tkanki pacjenta, niechcący ją ściska, powodując deformację komórek. Sprawia to, że trudno jest odróżnić jeden rodzaj komórek nowotworowych od drugiego. Komórki raka pęcherzyka żółciowego są zwarte i mają kształt elipsy. Komórki chłoniaka, podobnie jak komórki, z których się wywodzą, czyli limfocyty, są okrągłe. Mechaniczne ściśnięcie ciałek chłoniaka może spowodować, że przybiorą one kształt elipsy, przez co staną się podobne do komórek rakowych pęcherzyka żółciowego.

Uwagę Berarda przykuł zresztą nie tylko ów artefakt. Komórki chłoniaka mogą zdeformować kształt węzła chłonnego, w którym powstały, częściowo zmieniając jego architekturę. Niemniej, dobry patolog rozpozna zarys węzła i to gołym okiem, patrząc na szkiełko pod światło. Po obejrzeniu szkiełek laboratoryjnych z tkanką Quinna, Berard nabył pewności, że są to ślady węzłów chłonnych.

Możliwe, że bostoński patolog miał świadomość, że według Welcha, Quinn cierpiał na raka pęcherzyka żółciowego, więc zasugerował się tym, stawiając diagnozę. Cos niczym się nie sugerował i dostrzegł coś innego.

Nie zaskoczyło mnie to. Przypuszczałem, że Quinn miał chłoniaka, a nie raka pęcherzyka żółciowego. Potrzebowaliśmy jednak kolejnej biopsji, która by to potwierdziła. Nie miałem ochoty rozmawiać o tym z Quinnem, który siedział rozsrożony w poczekalni. Wróciłem jednak do gabinetu i poprosiłem go do siebie. Gdy przekazałem mu nowiny, widziałem, jak patrzy na mnie i miałem wrażenie, że czuję, jak myśli krążą mu po głowie. Zastanawiał się, czy nie wyjść. Rita Kelley mocno mnie rekomendowała, jednak byłem młody, miałem zaledwie trzydzieści cztery lata i nie wyglądałem na więcej. Zdziwiłem się, gdy Quinn przytaknął.

I dobrze zrobił. Ponowna biopsja wykazała bez cienia wątpliwości, że Quinn cierpiał na chłoniaka, innego zresztą niż choroba Hodgkina. Miał chłoniaka nieziarniczego (NHL – w ten właśnie, dość niezgrabny sposób, opisujemy wszystkie chłoniaki, które nie są ziarnicą złośliwą). Zupełnie przez przypadek i bez mojej zasługi Quinn wylądował we właściwym miejscu.

Pracowaliśmy wtedy nad nową kombinacją leków na chłoniaka nieziarniczego, C-MOPP. W protokole tym podmieniliśmy cyklofosfamid na substancję pokrewną, iperyt azotowy. Pierwsze wyniki były obiecujące. Około 40 proc. pacjentów z agresywną odmianą tego chłoniaka po dwóch latach nadal znajdowało się w stanie remisji, co było wówczas niesłychanym osiągnięciem. Bardziej skupialiśmy się jednak na chorobie Hodgkina, więc jeszcze nie ogłosiliśmy wyników C-MOPP. Nie były powszechnie znane. Wyglądało jednak na to, że jesteśmy na dobrej drodze do wyleczenia chemioterapią kolejnego opornego nowotworu. Poddanie Quinna terapii pod kątem raka pęcherzyka żółciowego nie przyniosłoby efektu. Zmarłby w niedługim czasie. A w zaistniałej sytuacji mieliśmy jednak szansę na powodzenie.

Przyjęliśmy Quinna do szpitala i rozpoczęliśmy trzymiesięczną terapię. Pielęgniarki go nie znosiły. Był najbardziej aroganckim i wymagającym pacjentem, jakiego znały. Zażądał, aby drugie łóżko w jego pokoju było puste, by mógł spokojnie prowadzić swe interesy, mimo że wiedział, iż potrzebowaliśmy łóżek i nie mieliśmy pojedynczych sal. Na oddziale, który był pełen cierpiących pacjentów, domagał się natychmiastowej obsługi, stale wciskał przycisk do wzywania pielęgniarek i trzymał go, dopóki ktoś się nie pojawił. Regularnie narzekał na jedzenie. Najbardziej się jednak wściekał, gdy ludzie – w tym ja – zapominali o tym, by zwracać się doń per „pułkownik Quinn". Nikomu nigdy nie powiedział: „dziękuję". Powinien był być grzeczniejszy. Pielęgniarki i lekarze, którzy się nim opiekowali, obdarzyli go bowiem niezwykłym prezentem. W chwili, gdy wypisano go ze szpitala, Quinn nie miał najmniejszych objawów guza. Wyrok pewnej śmierci zmieniono mu na szansę powrotu do zdrowia.

Dlaczego więc ów gburowaty i niemiły pacjent okazał się tak istotny dla rozpoczęcia na dobre wojny z rakiem? Nie chodziło o niego, ale o ludzi, których znał.

Świadectwem mojej naiwności politycznej było, że zupełnie nie zastanowiło mnie, w jaki sposób Quinn, z czymś co przypominało najzwyklejsze na świecie kamienie żółciowe, trafił do słynnego Claude'a Welcha, a potem – Sidneya Farbera. To tak, jakby do rekreacyjnego meczu koszykówki z kolegami zaprosić Larry'ego Birda i Michaela Jordana. Gdybym o tym pomyślał, musiałbym siłą rzeczy dojść do wniosku, że Quinn był niezwykle ustosunkowany. Jednak nie zastanawiałem się nad tym. Aż do chwili, gdy odkryłem, że Quinn jest przyjacielem i współpracownikiem osoby z towarzystwa, znanej filantropki Mary Lasker.

Mary poznałem w 1969 roku na konferencji Krajowej Rady Doradczej ds. Raka (*National Advisory Cancer Council, NACC*)[2]. Każdy instytut należący do NIH miał swoją radę doradczą. NCI miało właśnie NACC. Mary była zupełnie inna niż pozostali członkowie rady, z których większość stanowili lekarze – mężczyźni w ciemnych garniturach i białych koszulach. Z brązowymi, idealnie natapirowanymi włosami, futrem z norek niedbale zarzuconym na oparcie krzesła i perfekcyjnym makijażem, Mary wyglądała przy nich jak jakaś mało istotna bywalczyni salonów, która ma zbyt dużo czasu wolnego. Jedna rzecz wszakże nie pozwalała tak o niej myśleć – otóż

nawet, gdy przeglądała się w swym lusterku ręcznym (co robiła nader często), Mary bardzo uważnie słuchała.

Kojarzyłem, że zajmuje się polityką w zakresie badań naukowych, ale nie wiedziałem czym dokładnie. Wyczuwałem, że wielu pracowników NCI obawiało się jej. Wkrótce przekonałem się, że wrażenie, jakie robi, jest zwodnicze. Była grubą rybą i rzeczywiście były powody ku temu, aby się jej obawiać.

Mary była wdową po Albercie Laskerze, magnacie reklamy, który zbił fortunę na papierosach Lucky Strike. Lasker był jej drugim mężem. Pierwszym był Paul Reinhardt, właściciel Reinhardt Galleries w Nowym Jorku. Wyszła za niego w 1926 roku, trzy lata po ukończeniu Radcliffe College, i rozwiodła się z nim w 1934 roku z powodu jego alkoholizmu.

Alberta Laskera poznała na przyjęciu wiosną 1939 roku. Zarabiała 25 tysięcy dolarów rocznie. Zaimponowała mu w rozmowie swoją dbałością o szczegóły, umiejętnością zarabiania pieniędzy, gospodarnością i szerokimi zainteresowaniami. Już wówczas była zaangażowana w liczne inicjatywy: na rzecz narodowych ubezpieczeń zdrowotnych, promującą antykoncepcję, stosowania psychoanalizy oraz profilaktykę zdrowotną.

Zdumiał się tym, że udało jej się osiągnąć tak dużo, tak niewielkim kosztem. Pobrali się w czerwcu 1940 roku. Albert powiedział, że ożenił się z nią dla pieniędzy. Mary przez jakiś czas nalegała na to, żeby mieli oddzielne rachunki bankowe, bo chciała sama opłacać swoje wydatki. Angażowała się jednakże w tyle spraw, że brakowało jej funduszy na jednoczesne utrzymywanie się i prowadzenie działalności, która była jej pasją. Ludziom, którzy przychodzili do pałacowej rezydencji, w której mieszkała z Albertem, aby prosić ją o pomoc, musiała mówić: „Przykro mi, ale nie mam na to pieniędzy”.

Albert był bardzo zamożnym przedsiębiorcą z Chicago. Mieszkał w majątku o powierzchni ok. 1,5 km^2 położonym na obrzeżach Chicago, a na jeziorze Michigan utrzymywał jacht o długości 14 m i dwadzieścia cztery osoby załogi. W przeciwieństwie do Mary, nie interesowała go służba zdrowia. Według niej bał się po prostu chorób, lekarzy i nie chciał słyszeć o medycynie. Wstydził się jednak jej „ubóstwa”, więc namówił ją, by przyjęła darowiznę w wysokości miliona dolarów, aby mogła wspierać interesujące ją przedsięwzięcia, którymi w tamtych czasach były prace nad

powszechnym systemem ubezpieczeń zdrowotnych oraz badania nad nowotworami i gruźlicą.

Wyjaśnił jej też, że załatwianie tego typu spraw nie wymaga aż takiego zaangażowania własnych środków. „Potrzebujesz pieniędzy państwowych, a ja pokażę ci, jak je zdobyć". Jedną z pierwszych rzeczy, które sobie uzmysłowiła, było to, że aby zdobyć pieniądze na dany cel lub uruchomić nowe programy zdrowotne, nie ma sensu rozmawiać z szefami poszczególnych instytucji. Należy sięgać wyżej: iść do samego prezydenta albo do komisji Kongresu, które decydowały o alokowaniu środków.

Nie marnowała czasu. Jesienią 1941 roku, dzięki pomocy przyjaciółki, Anny Rosenberg, która przyjaźniła się z Eleanor Roosevelt, zdobyła zaproszenie na wizytę z noclegiem w Białym Domu. Zjadła kolację z prezydentem Rooseveltem, a następnego dnia obiad z urzędnikami publicznego systemu ochrony zdrowia [*Public Health Service, PHS*]. Choć z biegiem czasu jej zainteresowania zmieniały się, determinacja pozostała ta sama.

Mary wkrótce dokonała rzeczy imponujących. W 1942 roku Laskerowie stworzyli Fundację Alberta i Mary Laskerów, która co roku przyznaje najlepszym amerykańskim naukowcom w dziedzinie medycyny i klinicystom Nagrodę Laskera. Często nazywa się ją amerykańską Nagrodą Nobla. Istotnie, wielu jej laureatów następnie otrzymuje Nagrodę Nobla.

W 1945 roku, kiedy Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne [ACS] znane było jeszcze pod nazwą Amerykańskiego Towarzystwa na rzecz Kontroli nad Rakiem [*American Society for the Control of Cancer*], Lasker i jej mąż zgodzili się sfinansować kampanię mającą na celu pozyskanie na nią funduszy. Pod jednym wszakże warunkiem, że zmieni swoją nazwę na Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne i przeznaczy co najmniej 25 proc. zebranych pieniędzy na badania nad nowotworami. Wówczas organizacja dysponowała skromnymi środkami i nie przeznaczała żadnych funduszy na badania. Zasoby, którymi dysponowała, wydawano na pomoc pacjentom, którzy usłyszeli diagnozy – miały pomagać im przykładowo w znajdowaniu odpowiednich lekarzy i hospicjów. Laskerowie wymogli zmianę polityki tej organizacji i doprowadzili do tego, że w zarządzie połowa stanowisk była obsadzana przez osoby spoza środowiska medycznego.

Mary miała również pewne zasługi dla odkrycia, za które przyznano Nagrodę Nobla. W 1946 roku mikrobiolog Selman Waksman opublikował artykuł na temat streptomycyny, antybiotyku nowej klasy skutecznego w walce z mikrobami, na które nie działała penicylina. Mary, która nie była naukowcem, zwróciła uwagę Waksmanowi na fakt, iż lek ten działał także na gruźlicę. Nie było wówczas żadnych skutecznych lekarstw na tę chorobę, a sam Waksman, podobnie jak i reszta środowiska medycznego, początkowo myślał, że wyniki wcale nie są na tyle obiecujące, by kontynuować badania w tym zakresie. Intuicja podpowiadała Mary inaczej. Przekonała Waksmana oraz przedsiębiorstwo farmaceutyczne Merck, aby przeprowadzili dalsze badania nad użyciem streptomycyny przeciwko gruźlicy. Do 1952 roku powszechne stosowanie streptomycyny przyniosło efekt w postaci spadku o połowę śmiertelności wskutek zachorowania na tę chorobę. Można więc śmiało stwierdzić, że Mary pomogła Waksmanowi zdobyć Nagrodę Nobla, którą otrzymał w owym roku za opracowanie leku na gruźlicę.

Tymczasem Mary i jej dobra przyjaciółka Florence Mahoney, żona wydawcy „The Miami News”, zaczęły ostro napierać na Biały Dom i Kongres, aby rozbudowano Narodowe Instytuty Zdrowia – poprzez powołanie nowych instytutów. Mary rozgryzła Kongres. Wiedziała, że nie przeznaczy on pieniędzy na koncepcje w stylu „badania biologiczne”. Zamiast tego, lobbowała więc na rzecz ufundowania instytutów, których nazwa będzie brała się od kolejnych, wzbudzających strach chorób. To się sprawdzało. Nieustanne naciskanie na polityków, przy wsparciu i pomocy finansowej Alberta, pomogło doprowadzić do powstania Narodowego Instytutu Raka, Narodowego Instytutu Serca, Narodowego Instytutu Badań Oka [*National Eye Institute, NEI*], Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego [*National Institute of Mental Health*], Narodowego Instytutu Badań na Stomatologią i Chirurgią Szczękowo-Czaszkową [*National Institute of Dental and Craniofacial Research*], Narodowego Instytutu Artretyzmu i Chorób Metabolicznych [*National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases*], Narodowego Instytutu Późnego Wieku [*National Institute of Aging*] oraz Narodowego Instytutu Zdrowia Dziecka i Rozwoju Człowieka [*National Institute of Child Health and Human Development*].

Środowisko medyczne i akademicy uważali, że niezależni badacze powinni otrzymywać fundusze na prowadzenie badań w dziedzinach, które

ich interesują, niezależnie od tego, co wyniknie z tych badań. Jednak fundusze uruchamiane przez Mary wiązały się z pewnym oczekiwaniem. Wspierała ona tylko te projekty, które prowadzone były w sposób celowy – tym celem mogło być leczenie gruźlicy lub raka. Mary była przekonana o użyteczności niezależnych badań, uważała jednak, że aby móc implementować wielkie odkrycia z laboratorium w klinikach, trzeba sowicie finansowanych i dobrze zarządzanych programów. Narodowe Instytuty Zdrowia, które pod jednym dachem skupiały „moce" badawcze, laboratoria i pacjentów, były jej zdaniem odpowiednim miejscem. NHI nie były jednak zainteresowane niczym poza badaniami podstawowymi.

W Amerykańskim Towarzystwie Onkologicznym było inaczej. Lane Adams, wiceprezydent zarządzający ACS w latach 1960–1986, był bliskim przyjacielem Mary. Laskerowie naciskali na ACS, aby postawiło na badania wdrożeniowe, co się też zresztą stało. To z kolei było dodatkowym argumentem dla Mary w jej batalii z państwem o większe środki na badania.

Mary prowadziła intensywny lobbing w latach 50. i 60. XX wieku, a szczyt jej wpływów przypadał na czas, w którym opracowywaliśmy pierwsze leki na raka w Narodowym Instytucie Raka. Wtedy właśnie Luke Quinn stał się jej wpływowym współpracownikiem.

Mary nie wahała się zabawić w detektywa, aby mieć pewność, że pociąga za odpowiednie sznurki w Kongresie. Potrzebowała dodatkowej pary oczu i uszu na Kapitolu. I musiały to być oczy, których nie dałoby się powiązać wprost z nią. Rola ta przypadła Luke'owi Quinnowi, oficerowi łącznikowemu między amerykańskimi siłami powietrznymi a Kongresem z czasów II wojny światowej. Kongresmeni brali go za przedstawiciela Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego, tymczasem on w rzeczywistości był lobbystą, który za wiedzą ACS raportował bezpośrednio do Mary. To Mary, zza kurtyny, wypłacała mu pensję.

Jego zadanie polegało na gromadzeniu informacji o kongresmenach. Ci, którzy sprzyjali jej przedsięwzięciom, byli przedstawiani zamożnym przyjaciołom Mary, którzy z kolei wspierali finansowo ich kampanie wyborcze. Na obojętnych bardzo mocno naciskano, co zwykle polegało na wizytowaniu ich w towarzystwie naukowców i ludzi władzy. Tymi natomiast, którzy odnosili się do jej projektów wrogo, zajmowała się organizacja, którą Mary nazywała „Mieczem", czyli Obywatelski Komitet

ds. Pokonania Raka [*Citizens' Committee for the Conquest of Cancer*]. Kierował nim Solomon Garb, profesor farmakologii na Uniwersytecie Kolorado. Organizacja ta posiadała oddziały w każdym stanie i zajmowała się głównie pisaniem listów, które miały nękać członków Kongresu nie popierających jej inicjatyw. W rezultacie wielu przeciwników Mary zmieniało zdanie.

Kiedy Quinn zachorował, Mary skorzystała ze swoich koneksji, aby za życzliwym wstawiennictwem Sidneya Farbera skierować go do Welcha. A kiedy beznadziejny przypadek Quinna nagle okazał się mniej beznadziejny, bardziej zainteresowała się sprawą. Było to istotne, gdyż Mary miała pieniądze i wpływy na Kapitolu, a także reputację najpotężniejszego orędownika badań biomedycznych, jakiego kiedykolwiek widziano w Waszyngtonie.

Rak stanowił ciągły przedmiot zainteresowania opinii publicznej, więc nie było lepszej choroby, na którą Mary mogłaby się rzucić. Osobiste przeżycia stanowiły dla Mary dodatkową motywację: Albert Lasker zmarł na raka trzustki w 1952 roku. Zostawił Mary swoją fortunę. Ta natychmiast podwoiła swoje wysiłki w walce z rakiem.

Na Mary duże wrażenie zrobił program poszukiwania leków antymalarycznych z okresu II wojny światowej, a także dane uzyskane przez Służbę Broni Chemicznej [*Chemical Warfare Service*] w trakcie badań nad iperytem azotowym. Dzięki szeroko zakrojonemu programowi, wynaleziono skuteczne leki na malarię. Miało to ogromny wpływ na amerykańskie działania wojenne na obszarze Pacyfiku, gdzie choroba ta się szerzyła.

Służba Broni Chemicznej, kierowana przez Corneliusa „Dusty'ego" Rhoadsa, urlopowanego doktora z Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases w Nowym Jorku (obecnego centrum onkologii Memorial Sloan Kettering), należała do Biura Badań Medycznych [*Office of Medical Research*]. To stamtąd przyszły informacje o iperycie azotowym, pochodnej gazu wojennego fosgenu, a zarazem jednym z leków wykorzystywanych w MOPP.

Mary zauważyła, że gdy naukowcy pracują w danym obszarze i dysponują odpowiednimi środkami, mogą skoncentrować się na określonym problemie i wynaleźć dlań rozwiązanie. Zachodziła w głowę,

dlaczego nie pracujemy w ten sposób nad wynalezieniem nowych, skutecznych leków przeciwko rakowi?

W 1952 roku Mary naciskała na Kongres, przekonując, że trzeba wynaleźć więcej leków na raka. Wymogła, aby przyznał Narodowemu Instytutowi Raka fundusze na stworzenie narodowego programu badań nad lekami przeciwnowotworowymi. Kongres początkowo wydzielił NCI na ten cel 1 milion dolarów.

W 1954 roku Mary nakłoniła Kongres do zorganizowania wysłuchań na temat tego, jaki postęp dokonał się w NCI w dziedzinie rozwoju leków przeciwrakowych. Niestety, odpowiedź brzmiała, że niezbyt wielki. Mary, rozgoryczona przewlekłością działań NCI, wywalczyła w 1955 roku kolejnych 5 milionów dolarów dla NCI, tym razem na stworzenie prawdziwego programu poszukiwania leków. Instytut nie miał innego wyboru, jak stworzyć tenże program.

W Narodowym Instytucie Raka nie byli zadowoleni z tego, że ktoś wtrąca się w ich sprawy. Jednak po intensywnych namowach ze strony Mary i Kongresu, a także dzięki zachęcie w postaci dodatkowych funduszy, NCI uczyniło to, o co proszono. To właśnie do tego programu Dave Rall chciał mnie wciągnąć, gdy wciąż jeszcze byłem studentem medycyny.

Program ten wzbudzał wewnątrz NCI ogromne kontrowersje. Bardzo niewielu ludzi wierzyło w to, że istnieje jakakolwiek szansa na to, by wynaleziono skuteczne leki na złożoną chorobę, jaką był rak. Większość sądziła, że pieniądze zainwestowane w badania polegające na losowym poszukaniu leków to marnotrawstwo. Co gorsza, zamiast dzielić pieniądze jak do tej pory (projekty badawcze, granty R01), Instytut postanowił posługiwać się kontraktami przy finansowaniu badań. Postawiono zatem na rozwiązania proponowane przez Mary Lasker – badania wdrożeniowe, zamiast podstawowych. Kontrakty wykorzystuje się wtedy, gdy trzeba zatrudnić kogoś, kto znajdzie rozwiązanie danego problemu. Granty pozwalają badaczom na większą swobodę, dają możliwość rozejrzenia się, zamiast obowiązku poszukiwania rozwiązania palącego problemu. Badania finansowane z grantów do rozwiązywania problemów mogą posłużyć dopiero za kilka lub kilkadziesiąt lat. Nie prowadzi się ich dla celów praktycznych. Służą poszerzaniu wiedzy.

Choć kontrakty badawcze sprawdziły się już w Departamencie Obrony, w Narodowych Instytutach Zdrowia miano teraz wykorzystywać je po raz

pierwszy. Nie spotkało się to z entuzjazmem jego pracowników. Badania opierające się na kontraktach były – i nadal są – uznawane za drugorzędne. Jednak, pomimo oporu ze strony środowiska medycznego, NCI, NIH, kadry profesorskiej i Amerykańskiego Towarzystwa Medycznego (AMA), Mary wygrała. To dzięki temu programowi odkryto leki, które wykorzystywaliśmy w VAMP, MOMP, MOPP i C-MOPP. A także wszystkie inne, którymi posługiwaliśmy się w laboratorium i w klinice.

W 1964 roku Mary ponownie zainteresowała się sprawą. Przeczytawszy kilka artykułów, w których była mowa o odkryciu cząsteczek wirusa u pacjentów chorych na raka, Mary postanowiła przekonać Kongres, aby przeznaczył kolejnych 5 milionów dolarów dla NCI na ustanowienie Specjalnego Programu Wirusa Raka [*Special Virus Cancer Program, SVCP*] którego zadaniem miało być poszukiwanie wirusowych przyczyn raka. Program ten również opierał się na kontraktach badawczych i był niemal tak samo kontrowersyjny jak program poszukiwania lekarstw na raka.

Wtedy zrozumiałem, dlaczego Mary znajdowała się w Krajowej Radzie Doradczej ds. Raka [*National Advisory Cancer Council*], i dlaczego ludzie się jej bali. Tej poważnej bywalczyni salonów o natapirowanych włosach udawało się jakoś przełamać wszystkie przyzwyczajenia środowiska medycznego i naukowego światka, i niezależnie od tego, jak głośno protestowali oni przeciwko niej, dawała radę przekonywać Kongres do swoich propozycji.

Mary była podekscytowana niespodziewanym uzdrowieniem Quinna, a była na tyle zorientowana w medycynie, by zrozumieć znaczenie tego zdarzenia. Mogliśmy już wówczas wyśledzić komórki nowotworowe, które dokonały przerzutu, i błąkały się po krwiobiegu, poza zasięgiem naświetlań czy skalpela chirurgicznego. Udało nam się wykazać, że właściwe połączenie leków może wyleczyć pacjentów z pewnym typem raka w zaawansowanym stadium. Mary sądziła, że dzięki ogromnemu wysiłkowi badawczemu skierowanemu ku udoskonaleniu terapii wykorzystywanych w leczeniu białaczki, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, możliwe jest całkowite zwycięstwo nad rakiem.

W wybieraniu obszarów badań, które chciała wesprzeć, i ustanawianiu celów, Mary kierowała się dwoma zasadami. Po pierwsze, dziedzina musiała być powiązana z problemem, który dotyczy amerykańskiego

społeczeństwa. Po drugie, musiały istnieć jakieś dowody na to, iż już dokonano postępu, który da się zdyskontować tylko dzięki dalszemu finansowaniu badań.

Z badań ankietowych wynikało, że amerykańskie społeczeństwo najbardziej obawiało się w tamtym czasie raka. Wyleczenie Quinna i praca, jaką już wykonaliśmy, wystarczyła Mary za argument, iż badania nad rakiem posunęły się na tyle do przodu, że usprawiedliwione będzie złapanie byka za rogi. Mary uznała, że państwo, które wysłało człowieka na Księżyc w osiem lat po tym, jak prezydent Kennedy ogłosił ekspedycję misją narodową, było gotowe na to, aby wytoczyć rakowi wojnę.

W kwietniu 1970 roku Mary przekonała swojego dobrego znajomego, senatora demokratę z Teksasu, Ralpha Yarborougha, który był szefem kongresowej komisji ds. pracy i opieki społecznej, ażeby zatwierdził w Senacie rezolucję, która powoła do życia Narodowy Panel Konsultantów ds. Pokonania Raka.

Prezydent – Richard Nixon – był republikaninem, a Mary – zaprzysięgłą demokratką. Z tej racji potrzebowała poparcia z obu stron sceny politycznej. Wymogła na Yarboroughu, aby mianował jej przyjaciela, zamożnego republikańskiego przedsiębiorcę Benno C. Schmidta szefem Narodowego Panelu Konsultantów ds. Pokonania Raka. Schmidt miał już doświadczenie w badaniach nad rakiem: był kierownikiem potężnego zarządu w Memorial Sloan Kettering. Mary dała mu dodatkowe wsparcie, aranżując mianowanie Sidneya Farbera na zastępcę Schmidta. W skład dwudziestoczteroosobowego panelu konsultantów wchodzili też Luke Quinn i oczywiście Mary. Większość pozostałych członków panelu stanowili wybitni lekarze i naukowcy, orędownicy badań nad rakiem.

Panel wydał „Raport Yarborougha” w ciągu zaledwie sześciu miesięcy i sformułował dalekosiężne rekomendacje, między innymi dotyczące tego, aby ustanowić niezależną agencję – ogólnonarodową instytucję onkologiczną – której „określonym przez statut celem będzie pokonanie raka”.

Narodowy Instytut Raka miał być przeniesiony pod skrzydła tej nowej agencji. Instytucja miała być kierowana przez specjalistę mianowanego przez prezydenta za radą i zgodą Senatu oraz odpowiadającego bezpośrednio przed prezydentem i prezentującego budżet i program Biuru Zarządzania i Budżetu (OMB), z całkowitym pominięciem NIH-u.

Raport wzywał również do sformułowania narodowego, kompleksowego programu walki z rakiem w celu całkowitego zwalczenia choroby w jak najkrótszym czasie. Zalecał, aby istotnie zwiększyć fundusze na badania nad rakiem, od 180 milionów dolarów w 1971 roku, 400 milionów w 1972, i od 800 milionów do 1 miliarda dolarów w 1976 roku. Raport sugerował także, aby finansowanie programu nie wiązało się z obcinaniem budżetu innych programów zdrowotnych. Na końcu pojawiła się rekomendacja, by odebrać amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków prawo dopuszczania na rynek nowych medykamentów przeciwnowotworowych. Prawo to miała zyskać nowa instytucja.

Luke Quinn, którego wciąż przyjmowałem na wizyty kontrolne, zdradził mi, że większość raportu została napisana przez niego samego i Mary dla pracowników Yarborougha. Yarborough zaproponował uchwalenie odpowiedniej ustawy, ale nie został ponownie wybrany w wyborach 1970 roku. Senator Edward Kennedy przejął po nim kierownictwo i zaproponował rekomendacje panelu jako nową ustawę w 92. kadencji Kongresu.

Quinn był w tym okresie bardzo zajętym człowiekiem. Poza pisaniem samego projektu ustawy organizował przesłuchania, planował działania i dobierał ludzi, którzy mieli występować przed Kongresem. Zważywszy że nie był członkiem Senatu, było to niebywałe.

Bombardował mnie pytaniami o statystyki dotyczące raka, odkryć naukowych i innych kwestii, które miały być poruszone na wysłuchaniach. Często też radził się, kto moim zdaniem powinien występować przed komisją z korzyścią dla projektu ustawy. Z każdą osobą spotykał się na próbę, aby ocenić, na ile się do tego nadaje. Większość nazwisk, które zaproponowałem, wliczając w to Toma Freia, została odrzucona. Zamiast nich wybrano ludzi z otoczenia Mary. Quinn wyjaśnił mi, że zeznawanie przed Kongresem jest sztuką, do której większość ludzi nauki się nie nadawało, ponieważ bardzo niechętnie zabarwiali oni swoje wypowiedzi emocjami, tak potrzebnymi w tym przypadku. Potrzebował świadków, którzy będą przykuwać uwagę.

Mnie samego nigdy nie poprosił o to, żebym wystąpił przed Kongresem. Albo sądził, że zgadzałem się ze stanowiskiem NIH-u, że wyjmowanie NCI spod jurysdykcji NIH-u było złym pomysłem, albo myślał, że nie byłem dostatecznie ekspresyjny.

Nie wiedziałem, czy mam to traktować jako komplement.

Rząd Nixona nie od razu przyjął pomysł Kennedy’ego. Nixon zaproponował znacznie bardziej konserwatywną ustawę, która zwiększała budżet na badania nad rakiem do niecałych 100 milionów i nie wprowadzała żadnych zmian organizacyjnych. Nieszczególnie podobał mu się zresztą w tym wszystkim udział Teda Kennedy’ego. Nixon zakulisowo dawał do zrozumienia, że poprze nową ustawę „rakową”, jeśli Kennedy nie będzie jej firmował swoim nazwiskiem. Kennedy i Mary Lasker byli bliskimi przyjaciółmi. Mary wzięła na siebie ciężar przekazania mu złej nowiny i poprosiła go o to, żeby się wycofał. Zgodził się. Zamiast Kennedy’ego, ustawę zgłosił senator Pete Domenici z Nowego Meksyku.

Od razu została zbombardowana przez środowisko akademickie, NIH oraz AMA. Ludzie z tych kręgów sprzeciwiali się jej. Przesłuchania w sprawie ustawy prowadził Kennedy. Wielu członków rządu i organizacji naukowych skorzystało z okazji, aby wyrazić swoją opinię. Przekonywali, że za pieniądze nie da się kupić idei, a przez finansowanie badań nad rakiem w takim zakresie zabraknie pieniędzy dla innych instytucji i na badania nad innymi chorobami. Twierdzili nadto, że przyznanie instytutowi ds. walki z rakiem takich pieniędzy wywoła presję innych instytutów na rząd federalny. A oczywiste jest, że zaspokojenie wszystkich będzie niemożliwe. Przekonywali, że jeśli projekt ustawy „rakowej” zostanie przyjęty, NIH, akademie medyczne, a także programy badań wówczas prowadzonych – padną. W mądrym i sprawnie napisanym liście do senatora Kennedy’ego, opublikowanym w marcu 1971 roku, już po zakończeniu przesłuchań, Benno Schmidt dowodził słuszności projektu ustawy Domeniciego – znanego obecnie pod nazwą ustawy „rakowej” [*National Cancer Act*] – i przekonująco odpowiedział na wszystkie zarzuty. Schmidt cytował w liście zeznania Carla Bakera (który wówczas pełnił obowiązki dyrektora NCI) przed Narodowym Panelem Konsultantów ds. Pokonania Raka. Benno użył ich, ponieważ „lepiej niż zeznania innych członków administracji oddawały naturę problemów”. Porównał program rakowy do obrony powietrznej w Bitwie o Anglię, Projektu Manhattan i wyprawy na Księżyc.

Baker – przez Schmidta – wygrał debatę. Jego zeznania jasno pokazały, że istniejący wówczas mały program grantowy, wraz z całą jego biurokracją, nie stanowił recepty na sukces. Jednocześnie sojusznicy Mary

rzucili się do działania; prowadzili listową kampanię. Bombardowali nimi senatorów, którzy sprzeciwiali się ustawie. A na końcu przyszedł czas na swoisty *coup de grâce*.

Mary, w razie potrzeby, dysponowała wieloma sposobami nacisku na Kongres. Jednym z nich było proszenie o pomoc dobrej przyjaciółki, niesłychanie popularnej felietonistki Ann Landers, której artykuły zawierające pożyteczne rady na różne tematy ukazywały się w ogólnokrajowych pismach i były czytane przez około 90 milionów ludzi.

20 kwietnia 1971 roku Ann Landers napisała list do swoich czytelników. List nosił tytuł *Advice for the Millions* [*Rada dla milionów*]. Zaczynał się od następujących słów: „Drodzy Czytelnicy, jeśli chcecie poprawić sobie dzisiaj humor, nie czytajcie mojego felietonu. Jeśli natomiast chcecie przyłączyć się do inicjatywy, która może uratować miliony ludzi – być może również wasze własne – czytajcie dalej". W swoim tekście przywoływała statystyki na temat raka i zwróciła uwagę, iż w 1969 roku w imieniu każdego mężczyzny, każdej kobiety i każdego dziecka w Stanach Zjednoczonych, amerykański rząd wydał: 125 dolarów na wojnę w Wietnamie, 19 dolarów na program kosmiczny, 19 dolarów na pomoc zagraniczną i zaledwie 89 centów na badania nad rakiem.

Powiadomiła swoich czytelników, że w Senacie wkrótce będzie omawiana ustawa, której celem jest ustanowienie instytucji badającej raka. Dalej pisała: „Dziś macie okazję stać się częścią jednej z najpotężniejszych ofensyw przeciwko pojedynczej chorobie w historii tego kraju. Jeśli wystarczająca liczba obywateli da swoim senatorom znać, że chcą uchwalenia ustawy S34, ustawa przejdzie. Zachęcam każdego, kto czyta te słowa, aby napisał do swoich dwu senatorów jednocześnie – albo jeszcze lepiej – wysłał do nich telegram. (…) Treść może składać się jedynie z trzech słów: «Głosuj za S34». I z podpisu". Zakończyła felieton słowami: „Dziękuję, niech wam Bóg błogosławi".

W ciągu następnych kilku dni Senat został zalany tyloma listami i telegramami, że jeszcze nigdy tylu nie otrzymał. Sekretarki senatorów były tak przeciążone pracą, że mówiły, iż należy dokonać *impeachmentu*[3] Ann Landers. W tajemnicy jednak gorąco popierały inicjatywę. Ustawa przeszła jedynie jednym głosem. Języczkiem u wagi okazał się być senator Gaylord Nelson z Wisconsin.

Bitwa jednak jeszcze się nie skończyła. Ustawa powstała w Senacie, ale musiała jeszcze zostać przyjęta przez Izbę Reprezentantów. Podkomisją ds. zdrowia przy Izbie kierował kongresman Paul Rogers z Florydy. Miał liczne związki z NIH-em i środowiskiem naukowym. Luke Quinn miał niewielki wpływ na Rogersa, który, podobnie jak NIH, sprzeciwiał się propozycji wyłączenia NCI z NIH-u i przeniesieniu prawa aprobowania leków z FDA do NCI.

Komisja prowadziła przesłuchania w sprawie wielu różnych propozycji. Przeciwnicy ustawy mówili, że wyniesienie badań nad rakiem z NIH doprowadzi do utraty koordynacji między różnymi, powiązanymi instytutami, co niekorzystnie wpłynie na badania. Ostrzegali, że NIH-owi grozi też „rozłączenie" z instytutami zajmującymi się innymi chorobami.

Ich zarzuty były oczywiście oparte na sofizmatach. Nie było wtedy żadnej koordynacji badań między różnymi instytucjami, a poza NCI prowadzono bardzo mało badań związanych z rakiem. Jednak argumenty te, formułowane głównie przez członków instytucji akademickich oraz NIH-u, spotkały się ze zrozumieniem. Po zakończeniu przesłuchań Paul Rogers i kierownik panelu Benno Schmidt spotkali się i osiągnęli porozumienie.

Zaproponowano nową ustawę, wedle której NCI pozostawało częścią NIH-u, ale otrzymywało oddzielny budżet. Ustawa stypulowała, że prezydencki panel ds. raka będzie nadzorować badania nad rakiem oraz że kierownik panelu będzie odpowiadał bezpośrednio przed prezydentem, nie zaś dyrektorem NIH-u.

Dyrektor NCI miał być również mianowany przez prezydenta. Aby udobruchać NIH, wpisano do ustawy zapis, że prezydent wyznacza także dyrektora tej instytucji. Ustawa zalecała znaczące zwiększenie budżetu dla NCI.

23 grudnia 1971 roku prezydent Richard Nixon podpisał ustawę nowotworową jako „Bożonarodzeniowy prezent dla narodu". Stało się to dwa lata po tym, jak Quinn wszedł do mojego gabinetu z błędną diagnozą[4]. Było to zwycięstwo Mary Lasker i zwycięstwo narodu, który wciąż, co zrozumiałe, był przerażony rakiem. Dla Mary największym rozczarowaniem było to, że nie udało się przenieść prawa dopuszczania leków do obrotu z FDA do NCI. W późniejszych latach konsekwencje tej porażki dołożyły się do zmartwień naukowców pracujących w narodowym programie rakowym. Ale to już zrelacjonuję w kolejnym rozdziale.

Był to jednak dobry początek. Po uchwaleniu ustawy Mary badania nad rakiem znalazły się na dobrej drodze. Dysponowaliśmy funduszami. Pracowaliśmy w Instytucie cieszącym się rozsądnym zakresem niezależności. Mieliśmy jasno określony cel. Rozpoczęła się narodowa walka z rakiem.

[1] To skrót od Massachusetts General Hospital, który w wielu rankingach uznawany jest za najlepszy szpital w Stanach Zjednoczonych – przyp. Kurhaus.

[2] NACC została powołana do życia w latach 30., gdy prezydent Roosevelt ustawą z 5 sierpnia 1937 roku ustanowił Narodowy Instytut Raka. Rada miała wspierać prezydenta w podejmowaniu istotnych decyzji. Pod koniec 1971 roku przekształcona została w NACB (*National Cancer Advisory Board*), a liczbę jej członków zwiększono do 23. Pełniła ona nadzór nad realizacją strategii narodowej walki z rakiem – przyp. Kurhaus

[3] *Impeachment* to w amerykańskim systemie politycznym procedura podobna do pozbawienia immunitetu. Umożliwia postawienie w stan oskarżenia osoby piastujące najwyższe stanowiska w państwie – przyp. Kurhaus.

[4] O ustawie National Cancer Act z 1971 r. na stronie Narodowego Instytutu Raka: http://www.cancer.gov/about-nci/legislative/history/national-cancer-act-1971 [dostęp: 30.06.2016].

Rozdział 6
DZIAŁANIA WOJENNE

B*oots on the ground* – związek frazeologiczny oznaczający zajmowanie przez żołnierzy pewnego obszaru, aby kontrolować to, co się na nim dzieje (…) a w szczególności uniemożliwiać wrogim siłom rozpoczynanie i prowadzenie stamtąd działań wojennych.

– Urban Dictionary, definicja druga

Długo irytowało mnie określenie „wojna z nowotworem”. Zaczęto je stosować, gdyż w czasie, kiedy uchwalono ustawę „rakową”, wciąż trwał jeszcze konflikt w Wietnamie. Przez analogię, opisując nasze działania, dziennikarze posługiwali się taką właśnie metaforą. Pisali o liczeniu poległych itd. W moim przekonaniu istnieją jednak celniejsze porównania do wojny, które odnosiłyby się do wysiłków, które podejmowaliśmy w kontekście raka – *boots on the ground* to jedno z nich. Wyrażeniem tym opisuje się przerzut żołnierzy na obszar konfliktu i rozlokowanie ich w taki sposób, by zarówno umożliwić im atak, jak i ułatwić obronę.

Skuteczne przeprowadzenie takiej operacji wymaga ogromnego wysiłku umysłowego i znajomości rzeczy. Planowanie strategiczne podobnych działań leży w gestii doświadczonych generałów. Jest oczywiście niesłychanie ważne, aby plan był właściwy. Zależy od niego ludzkie życie.

Wybrałem tę metaforę, ponieważ zawiera ona w sobie pewien dodatkowy aspekt: możliwość obrony własnych pozycji. Żołnierze mają do spełnienia podwójną misję: muszą wykonać zadanie bojowe, ale także obronić się przed atakiem sił wroga i przejąć tereny wcześniej przez niego zdobyte.

Kiedy wojna z rakiem się zaczynała, nasze zadanie polegało na tym, by zająć wrogie terytorium w zorganizowany sposób – taki, który usprawni wykonanie planu agresji i pozwoli na obronę własnego terytorium. Robiliśmy to chaotycznie, dużo bardziej po omacku, niż ktokolwiek

mógłby przypuszczać. Była też grupa osób, która nieustannie sprzeciwiała się wojnie z rakiem i nie chciała, aby skończyła się ona powodzeniem, co wymagało od nas przyjęcia silnie obronnej postawy.

Pomimo trudnych początków chemioterapii i wbrew sceptycyzmowi, jaki panował w branży, udało nam się udowodnić, że chemią da się wyleczyć nowotwór w zaawansowanym stadium. Zadaliśmy kłam krytykom, którzy twierdzili, że chemioterapia jest aktem bezcelowego okrucieństwa. Ludzie, którzy wcześniej skazani byli na śmierć, teraz opuszczali szpitale i żyli dalej. Działo się tak dzięki prowadzeniu badań podstawowych w dziedzinie opracowywania nowych leków.

Pod koniec września 1972 roku okazało się, że nie jesteśmy [my, ludzie z Narodowego Centrum Raka] jedynymi, którzy wierzą w chemioterapię. Dowiedziałem się, że wraz z Freiem, Freireichem i grupą innych pionierów w dziedzinie chemioterapii otrzymam Nagrodę Laskera. W uzasadnieniu napisano, że nagrodę przyznaje się za „wybitne zasługi w opracowaniu terapii kombinacyjnej w leczeniu choroby Hodgkina”. Było to wielkie wyróżnienie.

Miałem trzydzieści siedem lat i byłem kierownikiem sekcji medycznej w NCI. Przebyłem długą drogę od studenta medycyny, któremu wydawało się, że będzie w przyszłości nosił czarną torbę lekarską i jeździł do domów pacjentów na wizyty. Większość czasu spędzałem w dwunastej części skrzydła zachodniego w ośrodku klinicznym Narodowych Instytutów Zdrowia i zajmowałem się leczeniem raka. Miałem oczywiście czarną torbę, podobnie jak każdy absolwent akademii medycznej w tamtych czasach. Torba ta leżała jednak schowana w szafie i kurzyła się.

W 1965 roku, kiedy zakończyłem staż na oddziale klinicznym NCI, połowa małych pacjentów cierpiących na białaczkę dziecięcą doznawała całkowitej remisji i mogła żyć normalnym życiem. Obecnie wiemy, że połowa tych remisji okazała się trwała. Do 1970 roku odsetek pełnych wyleczeń wzrósł do 50 proc. – a pamiętajmy, że mówimy o chorobie, która dawniej kończyła się zgonem w 100 proc. przypadków i która swe małe ofiary uśmiercała w straszliwy sposób. W 1965 roku 80 proc. wszystkich pacjentów z zaawansowaną chorobą Hodgkina doznawało całkowitej remisji i wracało do zdrowia. Dwie trzecie tych przypadków stanowiły trwałe wyleczenia. W 1970 roku choroba była uleczalna w 70 proc. przypadków, niezależnie od stadium zaawansowania.

W przypadku innych nowotworów nie było jednak tak różowo. Czekał nas ogrom pracy, ale nie mieliśmy wątpliwości co do tego, że udało nam się odkryć coś, czego onkologia od dawna potrzebowała – terapię zdolną wyśledzić komórki, które z pierwotnego ogniska raka przerzucały się do krwiobiegu, kanałów limfatycznych i innych organów. Teraz trzeba było jedynie szukać odpowiednich leków i we właściwy sposób łączyć je z istniejącymi już terapiami. Tak, by móc pokonać inne rodzaje raka.

Było to duże wyzwanie, ale nie takie, któremu nie da się sprostać. Szczególnie że naród wytoczył rakowi wojnę.

W dwunastej części skrzydła zachodniego, dzięki pieniądzom, które gwarantowała ustawa „rakowa”, kontynuowaliśmy rozpoczęte wcześniej prace nad rozszerzeniem zasięgu chemioterapii kombinacyjnej w leczeniu pacjentów. Dysponowaliśmy potężnymi narzędziami badawczymi. Mieliśmy 26 łóżek. Nie musieliśmy aplikować o granty, by móc pracować, bo dysponowaliśmy własnym budżetem. Pacjenci nie musieli być ubezpieczeni, byśmy mogli ich przyjąć. Przyjmowaliśmy ich bezpłatnie. Ściągaliśmy ich z całego kraju, ponieważ stać nas było na pokrycie ich wydatków związanych z podróżą. Mogliśmy umieszczać ich (wraz z rodzinami) na koszt państwa w nabytym przez NCI hotelu. Było to idealne środowisko dla prowadzenia badań klinicznych. Wszelkie przeszkody, które utrudniają przełożenie wyników „mysich” badań laboratoryjnych na próbę kliniczną z udziałem ludzi – brak możliwości finansowania podróży, brak pieniędzy czy niedostateczne kwoty na ubezpieczeniu – zniknęły. Nie mieliśmy takich problemów, ograniczało nas jedynie to, co mieliśmy między uszami.

Zacząłem kompletować swoją kadrę medyczną. Autor zabawnych przydomków George Canellos, mój niegdysiejszy współpracownik kliniczny, który wyśmiewał się z wymyślonej przeze mnie i Moxleya terapii MOMP, wrócił do Anglii. Zmienił już zdanie co do kuracji. Także dwóch moich podopiecznych powróciło po rocznym stażu w Yale. Wkrótce dołączył do nas – po rocznym stażu w Bostonie – Phil Schein, do niedawna także nasz współpracownik. Wraz z każdym kolejnym rocznikiem stażystów, którzy przewijali się przez nasz ośrodek, zwiększało się grono doktorów wierzących w możliwość wyleczenia raka.

Skuteczność leczenia choroby Hodgkina nadała rozpędu naszym działaniom. Informacja, która płynęła z naszych wczesnych badań brzmiała:

da się wyleczyć nowotwory w zaawansowanych stadiach, takie jak białaczka, choroba Hodgkina czy rozlany chłoniak olbrzymiokomórkowy typu B [*diffuse large b-cell lymphoma, DLBCL*]. Następnym krokiem było użycie chemioterapii do leczenia częściej występujących guzów litych. Musieliśmy jednak opracować dalekosiężny plan badawczy. Pomieszczenie z czterema tablicami, w którym odbywały się spotkania „Towarzystwa Bełkotliwych Czubków", nie było już dla nas dostępne. Staraliśmy się odtworzyć je najlepiej, jak umieliśmy.

W ciągu kolejnych dwóch lat całe godziny spędzaliśmy na naradach w dużej galerii na XII piętrze, szkicując protokoły prób klinicznych. Na jednej ze ścian galerii znajdowały się okna, które wychodziły na kampus Narodowych Instytutów Zdrowia. Często zbierali się przy nich pracownicy kliniczni, pacjenci i ich rodziny, siadali na krzesłach i cieszyli oczy ładnym widokiem. Regularnie mijali nas, dyskutujących. Czasami na chwilę przystawali, żeby posłuchać.

Jako szef sekcji medycznej, to ja moderowałem rozmowy. Wszyscy uczestnicy mieli jednak prawo głosu – mogli mówić, kiedy chcieli. Mogli także pisać kredą na przenośnej tablicy na kółkach. Jednoczyła nas wiara w to, że możemy wyleczyć raka za pomocą leków, jednak mieliśmy zupełnie różne osobowości. Dyskusje bywały więc głośne i zawzięte. Stażystom często wydawało się, że się kłócimy, a wcale tak nie było. Poziom dźwięku był miarą naszego entuzjazmu. George nadawał wszystkim przydomki ze zjadliwą skrupulatnością. Bob Young stał się „Panem Wykrzyknikiem", ponieważ wypowiadał się zawsze w sposób niezwykle stanowczy. Phila Scheina ochrzcił mianem „Pana Chciwego", gdyż chciał brać udział w każdym badaniu. Bruce Chabner został „Śpiochem" (z „Królewny Śnieżki i siedmiu krasnoludków"), bo miał zwyczaj przysypiania i budzenia się w chwili, gdy padało kluczowe słowo; wówczas wtrącał się do dyskusji z jakimś dobrym pomysłem. George wymyślił też wiele przydomków dla mnie, ale w mojej obecności używał tylko niektórych. Jego ulubionym był „Rossano Brazzi z Rockville", ponieważ jego zdaniem wyglądałem jak ów włoski aktor. Nie wierzyłem mu, że to o to właśnie chodzi, ale nie miałem ochoty dopytywać.

Prowadziłem dwie próby kliniczne z udziałem cierpiących na chorobę Hodgkina. Pierwsza badała zasadność prowadzenia leczenia podtrzymującego w terapii MOPP. Jeśli ludzie, którzy nie otrzymywali

leczenia podtrzymującego, mają się tak samo dobrze, jak ci, którzy je otrzywali, byłoby to potwierdzenie naszej tezy, iż pacjenci, którzy doznali całkowitej remisji, zostali wyleczeni. To badanie przejął Bob Young. Wymyśliliśmy również kontrowersyjną próbę, w którym porównywaliśmy skuteczność samego MOPP z samym tylko naświetlaniem we wczesnym stadium choroby. Wiedziałem, że spadnie na nas za to krytyka. Radioterapię nie tylko uważano za skuteczną na wczesnym etapie choroby, ale radioterapeuci przekonywali wręcz, że pominięcie leczenia promieniami RTG we wczesnym stadium jest herezją, a nawet pogwałceniem etyki.

Chcieliśmy się rozwijać. Kluczowym pytaniem w tamtych okresie było to, czy sposoby leczenia choroby Hodgkina i białaczki dziecięcej można zastosować do częściej występujących nowotworów, objawiających się pod postacią guzów litych. Szczególnie interesowało nas to w kontekście „reguły odwrotności" Skippera. Zatem: jeśli terapia do pewnego stopnia działała w zaawansowanym stadium często występującego rodzaju raka, który charakteryzował się wielością komórek rakowych, to czy wyleczy osoby w początkowej fazie choroby, u których po operacji nie widać oznak raka, ale wiadomo, iż są oni mocno zagrożeni nawrotem (gdyż ich komórki rakowe prawdopodobnie zerwały się z uwięzi).

Istniało kilka rodzajów często występujących nowotworów, takich jak rak piersi czy jelita grubego, które wyglądały tak, jakby były we wczesnym stadium. Przykładowo, w przypadku raka piersi 90 proc. pacjentek miało raka o miejscowej złośliwości. Wielu z nich mówiono, że chirurg „wszystko załatwił" i że mogą wracać do domu. A jednak niewiele było naprawdę wyleczonych. Takim kobietom, u których nie widać już było oznak choroby, można by podawać chemioterapię adiuwantową – uzupełnienie leczenia operacyjnego lub radioterapii chemioterapią. Jednak w tamtych czasach uznawano to za niedopuszczalne. Dlatego pomyśleliśmy, że naszym pierwszym krokiem powinno być opracowanie skutecznych terapii dla chorych na takie właśnie rodzaje raka, ale w zaawansowanym stadium i z widocznymi symptomami.

Skierowaliśmy naszą uwagę na zaawansowanego raka jajnika. Badaniem kierował Bob Young. Opublikował on wyniki, proponując chemioterapię kombinacyjną w leczeniu tej choroby. Mieliśmy w zanadrzu lek, który niszczył wysepki trzustkowe zawierające komórki produkujące insulinę. Był to „kuzyn" BCNU, wybuchowego leku, z którego korzystałem, będąc

jeszcze na stażu w NCI. Ta grupa leków nazywana jest nitrozomocznikami. Nasi chemicy izolowali ich całe mnóstwo, aby można było badać ich skuteczność jako leków. Jeden z nich, streptozotocyna, działał w zaskakujący sposób: atakował wysepki komórek. U myszy powodował cukrzycę. Większość sądziła, że jest to po prostu niekorzystny skutek uboczny. My uważaliśmy jednak, że właściwość ta może okazać się użyteczna w leczeniu guza insulinowego, czyli raka trzustki, który rozwijał się z tychże komórek. (A nadto, lek ten nie wybuchał). W postaci złośliwej guz insulinowy nie tylko rósł i dokonywał przerzutów, ale także wydzielał ogromne ilości insuliny, wskutek czego pacjentom stale groziła śpiączka hypoglikemiczna. Jedynym lekiem, który temu zapobiegał, był fluorouracyl, ale nawet i jego skuteczność była marginalna. Badaniem kierował Phil Schein. Dało ono zresztą pozytywne wyniki. Lek nie tylko blokował produkcję insuliny u pacjentów, ale także hamował wzrost guza. Phil prowadził już później wszystkie badania nad leczeniem guzów endokrynnych.

W krótkim czasie rozpoczęto bardzo obiecujące próby nad: chorobą Hodgkina, chłoniakiem nieziarniczym, rakiem jajnika, a także endokrynnym nowotworem zwanym wyspiakiem. Prowadziliśmy również wiele wstępnych badań klinicznych na lekach, i to nie tylko badania fazy I oraz II; badaliśmy budowę i właściwości tych leków – jak wygląda ich chemia i struktura, co atakują, jak są metabolizowane w organizmie. Kierował tym wszystkim Bruce Chabner, nasz najzdolniejszy farmakolog kliniczny.

Ja, wspólnie z George’em Canellosem, opracowałem terapię CMF (CMF od kombinacji leków – cyklofosfamidu, metotreksatu i fluorouracylu), która przypominała MOPP. Stosowaliśmy ją wobec pacjentek chorych na raka piersi ze skutkiem, jakiego do tej pory nikomu nie udało się osiągnąć[1].

Mieliśmy jednak problem. Byliśmy wprawdzie w stanie zebrać wystarczająco dużo kobiet do testowania terapii CMF. Jednak w celu zbadania skuteczności leczenia adiuwantowego – czyli chemioterapii w połączeniu z leczeniem chirurgicznym – potrzebowaliśmy pacjentek chorych na raka piersi, które przeszły zabieg. Niestety, nie mieliśmy w NCI programu chirurgicznego leczenia raka piersi, więc nie mieliśmy dostępu do takich chorych. Potrzebowaliśmy współpracy ze strony chirurgów. Oni

jednak, podobnie jak radiolodzy, nie mieli zamiaru wpuszczać na swoje podwórko nowicjuszy, czyli onkologów klinicznych (chemioterapeutów).

Na początku próbowaliśmy przekonać do przeprowadzenia tego badania duże ośrodki onkologiczne w Stanach Zjednoczonych: MD Anderson oraz Memorial Sloan Kettering. Żaden z nich nie chciał o tym słyszeć. Ich chirurdzy uznawali nas za wariatów. Bo kto przy zdrowych zmysłach chciałby szprycować lekami osoby, które nie zdradzają już żadnych objawów raka, skoro większość z nich i tak nie będzie miała nawrotu? (Nieważne, że w większości przypadków rak powracał i pacjentki w efekcie umierały).

Musieliśmy więc poza Stanami Zjednoczonymi szukać chirurgów chętnych do współpracy. Paul Carbone miał kontakty w wielu placówkach w Europie i w końcu pozyskał dla nas Umberto Veronesiego, przebojowego dyrektora (a zarazem znanego chirurga specjalizującego się w raku piersi) Istituto Nazionale dei Tumori w Mediolanie. Veronesi był naszym europejskim dynamem. Kobiety cierpiące na raka piersi przybywały do niego z całych Włoch. W Istituto Nazionale dei Tumori przeprowadzano co roku ponad tysiąc usunięć złośliwego miejscowo raka piersi (czyli takiego, który nie przerzucił się poza pierwotną lokalizację).

Veronesi był bardzo uprzejmy, przystojny, zamożny, znał trzy języki obce i lubił szybkie samochody. Gdy byłem u niego z wizytą w instytucie, zapytałem go, ile zajęłoby mi dojechanie wypożyczonym samochodem do jeziora Como pod Mediolanem. Popatrzył na mnie przez chwilę. „Tobie godzinę. Mnie trzydzieści minut” – odpowiedział z całą powagą. Wciągnięcie go do współpracy było prawdziwym wyczynem.

Do zapoznania się z protokołem badania Veronesi wyznaczył Gianniego Bonadonnę, lekarza onkologa. Powitałem go na lotnisku. Wysiadł z samolotu po całonocnym locie, miał na sobie ciemnokasztanowy welurowy garnitur bez jednej choćby fałdy. „Czy leciałeś na stojąco?” – spytałem. Był w moim wieku. Podobnie jak Veronesi był przebojowy, przystojny, skłonny do żartów, miał ciemne kręcone włosy, surowe rysy twarzy i ujmujący uśmiech zdradzający diastemę. Pielęgniarki za nim szalały.

Był także bardzo bystry. Przez tydzień siedział w biurze tuż przy moim laboratorium i przeglądał dokumenty dotyczące naszego pilotażowego badania, jeden przypadek po drugim. W końcu on i Veronesi zgodzili się na współpracę pod warunkiem, że zapłacimy za tę próbę kliniczną, ponieważ

włoski rząd nie miał zamiaru tego finansować. Ustanowiliśmy nawet i opłaciliśmy biuro prób klinicznych, które mogło posłużyć do przyszłych badań, w których wzięliby udział jako partnerzy (gdyż za to rząd Włoch również nie chciał zapłacić).

W styczniu 1975 roku opublikowany został artykuł wieńczący podobne badanie, dotyczące skuteczności jednego tylko leku – melfalanu, znanego także jako L-PAM – w leczeniu pooperacyjnym[2]. Testował go Bernie Fisher, chirurg i zarazem badacz, który ściągnął na siebie gniew kolegów za to, że ośmielił się podważyć koncepcję, iż sama operacja jest wystarczająca. Wyniki próby klinicznej poświęconej CMF jako leczeniu podtrzymującemu zostały opublikowane rok później, w lutym 1976 roku, przez Bonadonnę.

Obie próby dały pozytywny wynik, choć ta dotycząca CMF była szczególnie dobra. Przyniosła Bonadonnie sławę. Badanie nad CMF było pierwszym, w którym wykazano, że terapia adiuwantowa zmniejsza śmiertelność chorych na raka piersi.

Badanie nad L-PAM zostało opublikowane niedługo po tym, jak raka piersi zdiagnozowano u Betty Ford, żony prezydenta Geralda R. Forda, i u Happy Rockefeller, żony gubernatora Nelsona Rockefellera. W obu przypadkach zostałem poproszony o konsultacje. Choć minął już termin, w którym pacjentki w ramach tego badania rozpoczynały przyjmowanie L-PAM, informacje o skuteczności terapii wywołały pytanie, czy także i te dwie chore mogłyby skorzystać z leczenia adiuwantowego. Zadano je wprost. Wiedzieliśmy już [w NCI], że wkrótce ukażą się informacje o CMF – ponieważ opracowaliśmy to badanie i sfinansowaliśmy je. Zarekomendowaliśmy więc chemioterapię pooperacyjną. Betty Ford zaczęto leczyć terapią L-PAM Fishera. Żona prezydenta nie zdecydowała się na ryzyko nowatorskiej kuracji kombinacyjnej, gdyż wiązała się ona dla niej – osoby publicznej – ze zbyt dużym ryzykiem (zbyt wiele niewiadomych oraz widzialne skutki uboczne leczenia w postaci np. utraty włosów). Happy Rockefeller nie otrzymała więc dodatkowego leczenia. Została zoperowana w Memorial Sloan Kettering [w Nowym Jorku], gdzie chirurdzy wciąż uznawali nas za wariatów. Na szczęście nie doszło u niej do nawrotu raka.

Prace badawcze sekcji medycznej były zorganizowane w taki sposób, byśmy co roku na konferencjach onkologicznych mogli zaprezentować przynajmniej jeden artykuł. W ciągu pięciu lat udowodniliśmy, że możemy

wyleczyć chorobę Hodgkina w zaawansowanym stadium (dzięki kuracji MOPP); że leczenie podtrzymujące nie jest konieczne, gdy w chorobie Hodgkina dojdzie do remisji; oraz że sam MOPP jest skuteczniejszy od radioterapii we wczesnym stadium choroby (co potwierdziło „regułę odwrotności" Skippera).

Wykazaliśmy również, że chłoniaka olbrzymiokomórkowego typu B (DLBCL) można wyleczyć chemioterapią. Nasz artykuł napisany na podstawie badań, opublikowany w brytyjskim piśmie „The Lancet" w 1975 roku, zatytułowaliśmy *Zaawansowany rozsiany histiocytarny chłoniak jako choroba potencjalnie uleczalna: skuteczność chemioterapii kombinacyjnej*[3]. Zainspirowali nas Eric Easson i Marion Russell, którzy przykuli moją uwagę – i oburzyli środowisko medyczne – używając słowa „uzdrowienie" w tytule swojego artykułu na temat choroby Hodgkina w 1963 roku.

Nie przesadzaliśmy. Udało nam się wyleczyć kolejnego raka.

Zasady, którymi kierowaliśmy się przy opracowywaniu MOPP pozwoliły nam na stworzenie wielu innych kuracji, między innymi CMF, która stała się standardową terapią adiuwantową w leczeniu raka piersi na następnych dwadzieścia lat. Krajobraz lecznictwa onkologicznego zmieniał się na dobre. Narodziła się chemioterapia adiuwantowa, czyli leczenie środkami przeciwnowotworowymi w połączeniu z leczeniem operacyjnym oraz/lub radioterapią.

Atmosfera na oddziałach była zupełnie inna od tej, którą pamiętałem sprzed dziesięciu lat, z czasów, kiedy zacząłem pracować na NCI. Nasi stażyści czuli się, jakby wypełniali misję. Morale było wysokie. Od czasu do czasu zdarzało się, że młody doktor dochodził do wniosku, że nie jest w stanie zajmować się chorymi na raka będącymi w jego wieku. Zwykle przenosiliśmy takich medyków na inny oddział i doradzaliśmy zmianę specjalizacji. Leczenie chorych na raka nie jest dla każdego. Ci, którzy chcieli się tym zajmować, pragnęli trafić do dwunastej części skrzydła zachodniego NIH.

Byliśmy dumni z tego, co robimy. Wojna z rakiem nadała rozpędu naszym działaniom, postępy naukowe w dziedzinie leczenia nowotworów zachodziły tak szybko, że nie nadążaliśmy z dokumentowaniem ich. Ale nie na wszystkich frontach sprawy miały pomyślny obrót. Po uchwaleniu ustawy nowotworowej niemal natychmiast zaczęto formułować nieprzemyślane plany, które prowadziły donikąd.

Tuż po przyjęciu *National Cancer Act* dyrektorem Narodowego Instytutu Raka został Carl Baker. Był to sympatyczny facet, zawsze dobrze ubrany i uprzejmy, któremu brakowało zdolności przywódczych. Przez większość swojej kariery zajmował się zarządzaniem. Dysponował bardzo ograniczoną wiedzą praktyczną odnośnie do badań, nie miał żadnego doświadczenia klinicznego i nie był w stanie powiązać pracy wykonywanej w laboratorium z pracą na oddziałach. Wielcy lekarze różnią się od miernych tym, że dobrze rozumieją i potrafią wykorzystywać w swej pracy informacje, które zdobywają, opiekując się pacjentami na oddziałach. Wielu ludzi parających się głównie administrowaniem nie potrafi znaleźć związku pomiędzy tym, czym się zajmują, a okolicznościami pracy na oddziałach klinicznych, ponieważ nigdy nie pracowali z pacjentami. Baker był przede wszystkim menedżerem. Kongres, jak dobrze wiedziała Mary Lasker, finansował badania nad problemami, które dotykały zwykłych ludzi. Kongresmeni maglują tylu ludzi na przesłuchaniach, że człowiek kompetentny potrafi rozpoznać kiepską odpowiedź. Kiedy Bakera z czymś dociskano – albo kiedy zeznawał przed Kongresem – od razu dawał się dostrzec jego brak pewności siebie. Brakowało mu wiedzy. Mary Lasker natychmiast to dostrzegła. Wytrwał jedynie rok, nim został poproszony o złożenie dymisji.

W 1972 roku Bakera zastąpił Frank Rauscher znany wszystkim jako Dick. Rauscher był znanym onkologiem-wirusologiem, a zarazem bardzo miłym gościem. W wieku czterdziestu jeden lat wyglądał jak cherubinek, miał ujmujący śmiech i poczucie humoru. Mary znała go i lubiła, tym bardziej że była przekonana, iż przyczyną raka są wirusy. To zresztą z powodu odkrycia przez Dicka mysiego wirusa powodującego chorobę nowotworową (nazwanego jego imieniem – wirusa białaczki Rauschera) Mary postanowiła dwa lata później nacisnąć na Kongres, aby przyznał fundusze na Specjalny Program Wirusologii Onkologicznej.

Ów program od samego początku był bardzo kontrowersyjny, ponieważ poza Mary niewielu ludzi uważało, że za rozwój nowotworu może być odpowiedzialny wirus. Nie wierzył w to również Ken Endicott[4]. Ludzie z Narodowych Instytutów Zdrowia nie znosili tego programu, ponieważ w celu szybkiego spożytkowania przydzielonego budżetu, pracujący przy nim naukowcy obeszli proces aplikowania o granty R01, powielili program badań nad lekami z NCI (ten, dzięki któremu w instytucie pojawił się

Skipper wraz ze swoją załogą) i wykorzystali kontrakty do rozdzielania funduszy i prowadzenia badania. Rauscher był kierownikiem tego programu od 1964 roku i wiedział, jak załatwiać sprawy kontrowersyjne. Wiedział też, że poprzez kontrakty będzie musiał finansować wiele nowych programów. Rauscher miał jednak dwie poważne wady. Po pierwsze nie miał żadnych umiejętności klinicznych i nie przejawiał żadnego zainteresowania w tym kierunku. Był to problem, gdyż Kongres, do którego dyrektor NCI musiał raportować cztery, pięć razy do roku na temat postępu w badaniach, chciał wiedzieć, jaka jest sytuacja na froncie klinicznym. Tego rodzaju informacje musiał zatem przekazać Rauscherowi ktoś mający doświadczenie kliniczne. (Zwykle byłem to ja). Nadto, pieniądze przyznane NCI na rozwój badań klinicznych w lwiej części szły na badania podstawowe. Potrzebowaliśmy badań podstawowych, ale ustawa „rakowa" wymagała od nas, abyśmy poszukiwali możliwości wdrożeń ich wyników – do praktyki lekarskiej. I to najszybciej, jak to było możliwe.

Wszyscy wiedzieli też, że Rauscher ma słabość do alkoholu. Codziennie wraz ze swymi najbliższymi współpracownikami, znanymi na NIH jako „gwardia pałacowa", Rauscher jadł suto zakrapiany obiad w Red Lion Inn na Wisconsin Avenue. Wiadomo było, że jeśli chce się z Rauscherem omówić jakąś poważną sprawę, trzeba spotkać się z nim rano. Jeśli trzeba było coś odeń uzyskać, najlepiej było umówić się z nim po południu, gdyż o tej porze dnia był hojniejszy.

„Gwardia pałacowa" składała się głównie z jego przyjaciół – pokerzystów. Wydawało się, że dla nich wojna z rakiem była jedynie okazją do bogacenia się, rozszerzania swoich wpływów i rozdawania stanowisk.

Aby móc dokonywać rzeczywistych zmian, NCI zostało tak przeorganizowane, aby zakłady chemioterapii, radioterapii i chirurgii współpracowały ze sobą ściślej. Do pewnego stopnia udało się to osiągnąć. Gdy uchwalono ustawę, w NCI powstał też nowy zakład – Zakład Leczenia Raka – częściej nazywany po prostu DCT. Miała to być siedziba dowództwa w wojnie z rakiem służąca naukowcom z i spoza NCI do rozwijania nowych terapii. Miała im oferować wszystkie instrumenty, jakimi dysponowaliśmy – wyniki badań podstawowych dotyczących naświetlań, chirurgii i chemioterapii w leczeniu raka. Szefem zakładu został Gordon Zubrod.

DCT miało jednak bardzo poważną wadę: jego domeną była wyłącznie chemioterapia. Pozostałe obszary – radioterapia, chirurgia i powiązane z nimi badania podstawowe – znajdowały się w oddzielnej jednostce, niezręcznie nazwanej Zakładem Biologii i Diagnozy. Grupa, która prowadziła próby kliniczne na wielką skalę, znajdowała się w jeszcze innej komórce, kierowanej przez naukowca, który kompletnie nie znał materii prowadzenia prób klinicznych.

Żeby móc ustanawiać w skali kraju priorytety w prowadzeniu badań nad nowymi lekami, które łączyłyby te trzy podejścia, Zubrod powinien nadzorować wszystkie trzy zakłady. Tak jednak się nie stało. Owe zakłady natomiast nie były w stanie dojść do porozumienia na jakikolwiek temat. Bez prawa ostatecznego głosu w procesie decyzyjnym wszystkich trzech zakładów i grup kooperatywnych, Zubrod nie mógł nic zrobić. Chciał skupić pod sobą wszystkie elementy procesu odkrywania leków – wielokrotnie występował o to z wnioskiem do dyrektorów NCI. Bez rezultatu. Kierownicy poszczególnych zakładów nie chcieli tracić kontroli nad swoimi programami, a dyrektor NCI, w którego mocy było zarządzić tą sytuacją, nikogo nie chciał do niczego zmuszać. Radioterapeuci i chirurdzy spoza NCI również sprzeciwiali się konsolidacji. Obawiali się nadmiernej koncentracji władzy w ręku człowieka, który nie był jednym z nich.

Tak więc DCT było starym programem rozwoju leków chemioterapeutycznych z nową nazwą. Przepychanki z radioterapeutami i chirurgami, którym nie podobało się to, że chemioterapeuci mogą stać się równie ważni w leczeniu raka jak oni sami, wciąż trwały.

Był to powód do wstydu. Jeśli nie byliśmy w stanie spowodować, by naukowcy i lekarze współpracowali ze sobą na poziomie administracyjnym, to jak mieliśmy sprawić, by pracowali razem nad nowymi terapiami?

We wczesnych latach 70. leczenie onkologiczne przebiegało zwykle według następującej kolejności – operacja, następnie radioterapia, a w ostateczności: chemioterapia. Istniały pewne odchylenia. To, jakie leczenie pacjent otrzyma jako pierwsze, zależało często od specjalizacji lekarza, do którego się zgłosił. Jeśli był to chirurg, chory był operowany. Radioterapeuta zaczynał od naświetlań. Gdy łączono metody, co nie zdarzało się często, każdy z rodzajów leczenia aplikowano tak, jakby była to pojedyncza terapia: a więc maksymalna ingerencja chirurgiczna, maksymalna dawka naświetlań i maksymalnie intensywna chemioterapia.

Człowiek poddawany był więc przeraźliwie brutalnej, toksycznej kuracji. Potrzebowaliśmy badań, takich jak te, które prowadziliśmy nad chorobą Hodgkina, aby odpowiedzieć na takie pytania, jak: „ile cykli powinna liczyć terapia?” albo „czy można zastąpić jedną terapię drugą?”. Bez dobrego planowania i sprawnej (odgórnej) koordynacji tych badań postęp był niemożliwy. Dyrektor NCI stale musiał odpowiadać na pytania kongresmenów o to, czy naukowcy ze sobą współpracują, a programy uzupełniają się. Odpowiadał, że owszem. My wiedzieliśmy, że jest inaczej.

Były także grupy – kliniczne grupy kooperatywne – które prowadziły próby kliniczne w skali krajowej. Zamiast współpracować, raczej konkurowały ze sobą jak zespoły sportowe. Jeśli jedna grupa dokonała użytecznych obserwacji, inna często opracowywała odmienny, choć podobny program, i nazywała go własną nazwą. Następnie członkowie obu grup kłócili się o to, czyja wersja jest lepsza. W większym stopniu chodziło tu o schlebianie własnemu ego, niż pomaganie pacjentom.

Ponadto każda grupa wiedziała, że po skończonym badaniu musi natychmiast rozpocząć nowe. W innym przypadku traciła swój udział w finansowaniu badań. Wielkie idee nie zawsze jednak od razu stają się klarowne. Niemniej, badacze z grup kooperatywnych musieli nabrać nawyku rozpoczynania nowych prób – nawet takich, które były niepotrzebne – dla samego celu ich prowadzenia.

Grupy kooperatywne prowadziły nudne, powtarzalne i nieprzynoszące efektu badania kliniczne, które nie pogłębiały naszej wiedzy, nie pomagały w stosowaniu skutecznych terapii, kosztowały dużo pieniędzy i wiązały zasoby. To sprawiało, że gdy pojawiały się naprawdę dobre pomysły, trzeba było z nimi czekać, aż przetoczą się owe bezcelowe próby.

NCI potrzebowało nowego, asertywnego kierownictwa, które zaprowadziłoby porządek. Żywiłem wielki szacunek dla Gordona Zubroda. Był dobrym człowiekiem. On mógłby to uczynić, jednak nie miał ku temu okazji wskutek wewnętrznych rozgrywek. Żaden dyrektor NCI nie chciał stworzyć mu warunków do wykonywania roboty, której od niego oczekiwano. Panował bałagan.

W tym czasie zbliżaliśmy się do ostatecznego terminu wyznaczonego nam przez Mary Lasker. Pośród burzy medialnej, którą wznieciła w celu przepchnięcia ustawy „rakowej”, Mary Lasker stwierdziła, że dzięki tej ustawie pokonamy raka już w 1976 roku, na dwóchsetlecie kraju. Miał to

być urodzinowy prezent dla narodu. Sam Nixon powtórzył tę obietnicę w swoim wystąpieniu przed Kongresem.

Środowisko medyczne wiedziało jednak, że to absurd. Ustawę podpisano w 1971 roku, a pieniądze uruchomiono rok później. Nowe centra onkologii powołano do życia dopiero w roku 1974 – i to bardzo niewiele. Zatrudnienie naukowców, wybudowanie siedzib i założenie laboratoriów zajęło każdemu z tych ośrodków od trzech do pięciu lat. Nie było żadnych szans na to, aby ustawa „rakowa" dała jakiś widoczny, dający się zmierzyć, efekt w walce z nowotworami w ciągu pierwszych pięciu lat od jej uchwalenia. Nie sądzę zresztą, aby sama Mary w to wierzyła. Posłużyła się wybiegiem, aby doprowadzić do uchwalenia ustawy.

Jednak kongresmeni i senatorzy, którzy uchwalili ustawę, nie wiedzieli o tym. Nie miała pojęcia o tym również opinia publiczna. Pamiętając o obietnicach, jakie zostały im złożone, przygotowywaliśmy się do burzy, która miała nadejść w 1976 roku, gdy wciąż nie będziemy mieli ostatecznej broni na raka. Tymczasem Mary nie osłabiła nacisków na Kongres w sprawie finansowania badań. A jej dbałość o szczegóły robiła wrażenie.

Odwiedzając Waszyngton, zatrzymywała się we wspaniałym domu „Deedy" Blair[5] na Foxhall Road. Razem z „Deedą" nieustannie organizowała przyjęcia i obiady. Brałem udział w wielu z nich. Szybko zauważyłem, że kolejność sadzania gości jest nieprzypadkowa. Ludziom takim jak ja zawsze wyznaczano miejsce obok tych, na których mogliśmy jakoś wpłynąć. Po kolacji „Deeda" zawsze wstawała i prosiła któregoś ze słynnych naukowców o wygłoszenie „spontanicznego omówienia pracy, której się obecnie poświęca". Owe wystąpienia oczywiście były organizowane wedle planów Mary. Wiem o tym, ponieważ wielokrotnie przemawiałem na tych kolacjach i byłem szczegółowo instruowany na temat tego, jak i co mówić. Przy stołach zasiadali kongresmeni i inni wpływowi członkowie administracji rządowej.

Mary robiła to samo w trakcie obiadów organizowanych z okazji przyznania Nagrody Laskera. Wydawano je w sali balowej na dachu hotelu St. Regis oraz na przyjęciach w domu Laskerów, przy Beekman Place na Manhattanie. Zawsze siedziałem obok dziennikarza lub jakiegoś lidera opinii, który mógł uzyskać ode mnie garść ciekawych informacji na potrzeby pisanego właśnie artykułu.

Przyjęcia, które odbywały się w domu „Deedy” Blair, były nieco inne. Jedno z nich szczególnie zapadło mi w pamięci. Pewnego ranka zadzwoniła do mnie „Deeda” z zaproszeniem na obiad. Tamten dzień miałem już wypełniony spotkaniami i obowiązkami w klinice, więc musiałem odmówić. Z tonu jej głosu wyczytałem jednak, że sprawa jest nagła; powiedziała, że to bardzo ważne, abym przyszedł oraz że Mary z pewnością by to doceniła. Niechętnie poleciłem sekretarce, aby zmieniła mój rozkład dnia. Przybyłem do domu „Deedy” chwilę spóźniony. Na podjeździe przed domem zobaczyłem dużego, czarnego, państwowego sedana. Gdy zasiadaliśmy do stołu, zostałem przedstawiony panu Featherstone’owi Reidowi. Jak zwykle zjedliśmy coś smacznego i rozmawialiśmy. Mary co rusz zwracała się do mnie słowami: „Vince, powiedz proszę Featherstone’owi o niezwykłym postępie, jakiego dokonujemy”. Opowiadałem więc. Po upływie półtorej godziny pan Reid przeprosił i wytłumaczywszy, że musi wracać do Kongresu, wyszedł.

Mary wzięła swoją kawę i siadła na kanapie w salonie „Deedy”. Bardzo zainteresowało mnie, dlaczego pan Reid był tak ważny, więc przysiadłem się do niej i spytałem: „Mary, kim jest Featherstone Reid?”. Spojrzała na mnie poważnie i odparła: „To kierowca «Maggiego»”. „Maggie” to przydomek Warrena Magnusona, senatora i jednocześnie szefa senackiej komisji ds. budżetowania, a zarazem starego przyjaciela Mary. Oderwano mnie od pracy na spotkanie z „kierowcą «Maggiego»”, dałem więc upust swojej frustracji i zaprotestowałem. Mary podniosła rękę i powiedziała: „Vince, Reid wozi «Maggiego» do pracy co rano, a potem przez cały dzień wozi na zakupy panią «Maggie». A pani Maggie to osoba, która co noc kładzie głowę na poduszce obok «Maggiego»”.

Muszę przyznać, że rozbawiło mnie to. Biedny Warren Magnuson, przyjaciel Mary; otaczali go ludzie, w tym kierowca, którzy dzień i noc zalewali go informacjami mającymi skłonić go do finansowania licznych projektów Mary. Nie miał żadnych szans. Zaśmiewałem się w drodze powrotnej do gabinetu.

Jej spotkania z kongresmenami i senatorami również były niezwykłe. Quinn powiedział mi, że spotykała się również w tymi, którzy jego zdaniem byli wrogo nastawieni wobec jej pomysłów, ażeby oczarować ich i nakłonić do zmiany zdania. Pewnego razu odwiedziliśmy kongresmana z Florydy, który wedle Quinna stanowczo sprzeciwiał się zwiększeniu budżetu

Narodowego Instytutu Raka. Rzeczywiście, na to wyglądało. Siedzieliśmy pod jego drzwiami przez czterdzieści pięć minut; nigdy wcześniej nie widziałem, aby ktokolwiek kazał Mary tyle czekać na siebie. Lubiłem takie sytuacje, bo wówczas Mary opowiadała mi więcej o sprawach, które załatwia. Jednakże, gdy musieliśmy czekać, widziałem, jak czerwienieje z wściekłości. Gdy weszliśmy, senator siedział ze znudzoną miną, czym wysyłał nam jasny sygnał, że Mary mu nie imponuje. Wkrótce stał się celem kampanii pisania listów Solomona Garba. Takich przypadków nie było jednak wiele.

Zwykle Mary przyjmowano wszędzie z życzliwością. Tak było w przypadku jej spotkań z senatorem Hubertem Humphreyem. Byli dobrymi przyjaciółmi. Zabrała mnie na kilka spotkań z nim. Gdy byłem u niego po raz pierwszy, uścisnęli się, pocałowali i przez pięć minut mówili o sprawach prywatnych, zanim Mary mnie przedstawiła[6]. Przed wejściem do niego Mary powiedziała mi: „Poproszę go o przyznanie 200 milionów dolarów więcej niż zakłada prezydencki budżet”. Spanikowany, odpowiedziałem, że nie ma mowy, abym zdołał sformułować uzasadnienie dla tak wysokiej podwyżki. Spojrzała na mnie gniewnie. Nie znosiła, gdy ludzie mówili jej, że nie są w stanie wydać pieniędzy. Powiedziała, żebym się nie przejmował i zachował dobry humor, bo i tak zwykle otrzymuje jedynie połowę tego, o co prosi.

I rzeczywiście, kiedy skończyliśmy opowiadać o pożytkach płynących z badań nad nowotworami, poprosiła Humphreya o zwiększenie budżetu NCI o 200 milionów dolarów. Sprzeciwił się tak dużej kwocie i powiedział, że zawnioskuje o 100 milionów dolarów. Od razu złapał za telefon i polecił uczynić to swojemu personelowi. Tamtego roku otrzymaliśmy te pieniądze. Przestałem mieć wyrzuty sumienia, gdy obliczyłem, że około 5 milionów dolarów poszło na badania kliniczne, które powinny być wykonane w ramach poprzedniej transzy o wartości 200 milionów dolarów, a pozostałe 95 milionów dolarów wydaliśmy na nasz program badań podstawowych. Mary była przebiegła i wiedziała, że tak to działało.

Pewnego dnia w 1974 roku, po trzech latach nieudanych walk o uporządkowanie spraw Zakładu Leczenia Raka, Zubrod wszedł do gabinetu Rauschera i oznajmił, że rezygnuje z pracy. Wiedział, że nie może nic zdziałać bez prawidłowej struktury organizacyjnej. Miał dość.

Niedługo po tym Dick Rauscher wezwał mnie do swojego biura. Poprosił, żebym usiadł w jednym z dwóch stojących w rogu pokoju, przy oknach wychodzących na północ, foteli obitych czarną skórą. Sam siadł obok. Chwilę pogadaliśmy, przypatrując się czarnym chmurom ciągnącym w naszą stronę. Nie wiedziałem, dlaczego mnie wezwał, aż do chwili, w której Rauscher mi to powiedział.

„Vince, chcę, żebyś zastąpił Gordona Zubroda" – powiedział. Niemal spadłem z fotela.

Starałem się pozbierać myśli i wskazywałem na znane mu już okoliczności: że ta nominacja będzie zaskoczeniem; że zostanę wybrany spośród szefów innych sekcji, co wzbudzi ich niezadowolenie. Wspomniałem też, że chciałbym wprowadzić pewne zmiany. Dobrze wiedziałem, dlaczego Zubrod zrezygnował i nie miałem mu tego za złe. Był wizjonerem, któremu nie pozwolono zrealizować wizji. „Nie mogę objąć tego stanowiska, jeśli zakład leczenia nie stanie się rzeczywistym zakładem leczenia" – powiedziałem. – „Wszystkie wewnętrzne i zewnętrzne programy leczenia muszą znajdować się pod moim nadzorem".

Siedział i patrzył na mnie tak długo, że zaczęło mi się zdawać, iż mnie nie słyszy. Widziałem, że bije się z myślami. Przyznaję, że moja odpowiedź była czupurna. Oferowano mi jedno z najważniejszych stanowisk w dziedzinie lecznictwa onkologicznego na świecie, a ja stawiałem wymagania. Wiedziałem jednak, że nic mi się nie uda bez wprowadzenia zmian, o które prosiłem. Branie na siebie odpowiedzialności bez odpowiednich prerogatyw byłoby szaleństwem.

Przeczesał włosy palcami, wytarł nos, spojrzał przez okno, pokręcił się na fotelu i spojrzał na pomieszczenie, tak jakby spodziewał się, że nagle zmaterializuje się w nim ktoś, kto pomoże mu rozwiązać problem. Po chwili odwrócił się, spojrzał na mnie, westchnął ciężko, zaśmiał się swoim serdecznym śmiechem i powiedział: „W porządku, Vince, zgadzam się, choć wywoła to święte oburzenie szefów poszczególnych zakładów".

Przyszła kolej na mój ruch. Teraz ja zacząłem się w niego wpatrywać, aż – co rzadko mi się zdarza – zapomniałem języka w gębie. Należałem do sceptyków, wątpiących w obietnice związane z ustawą „rakową". Nie sądziłem jednak, że wizja Mary Lasker była błędna czy nielogiczna. Była nazbyt ambitna. Jako szef sekcji medycznej wiele już widziałem i miałem

mnóstwo pomysłów na to, jak poukładać sprawy w zakładzie leczenia raka. Nie potrzebowałem długo się wdrażać, aby zacząć działać.

Często przemyśliwałem na temat tego, w jaki sposób powinien być zorganizowany Zakład Leczenia Raka. Musiałbym przejąć obowiązki dyrektora klinicznego, którym wówczas był lekarz z bardzo niewielkim doświadczeniem w tym zakresie. Byłem również zdania, że potrzebujemy zewnętrznej rady doradczej, która będzie oceniała budżety i programy badawcze wszystkich sekcji, które znajdowały się pod moim kierownictwem. W Narodowych Instytutach Zdrowia skrupulatnie przyglądano się wszystkim badaniom prowadzonym w ramach grantów przez uniwersytety, które omijały NIH. Badacze uniwersyteccy natomiast irytowali się, że nie mają dostępu do tego, czym my zajmujemy się w Instytucie. Rada doradcza miała rozwiązać ten problem poprzez stworzenie systemu sprawozdawczości. Wiedziałem, że to nie spodoba się ludziom z Instytutu Raka i Narodowych Instytutów Zdrowia w ogóle, gdyż nie lubili oni się dzielić swoją wiedzą i planami z ludźmi z zewnątrz.

Musieliśmy zreformować także stary proces poszukiwania leków, ustanowiony jeszcze w czasach, gdy zaczynałem swoją przygodę w NCI, w 1963 roku. Od czasu zainaugurowania programu poszukiwania nowych leków posługiwaliśmy się komórkami białaczki L1210 hodowanymi na myszach CDF1. To było dobre na początku, przydało się w naszych badaniach nad białaczką, ale właśnie przestawało być użyteczne. Naukowcy stracili pewność co do tego, że ten typ białaczki oraz rodzaj myszy są dobrymi instrumentami badawczymi. Pytali, do jakiego stopnia rezultaty badania substancji chemicznych pod kątem ich działania na pewien rodzaj białaczki u myszy, mogą odzwierciedlać wpływ tej substancji na zupełnie inny rodzaj raka, i to u człowieka. Przyglądałem się temu, jak rozwija się białaczka L1210 i wiedziałem, że jest to proces inny niż w przypadku guza litego u ludzi. Potrzebowaliśmy modelu, który wykorzystywałby próbki ludzkich guzów transplantowanych do myszy, które tak wyhodowano, by rak mógł się w nich rozrastać. Nadszedł czas na zmianę. Program badania leków opierał się na kumoterstwie. Niektórzy całe kariery poświęcili na robienie badań z użyciem systemu L1210. Istniały specjalne firmy specjalizujące się w hodowli milionów myszy CDF1 na potrzeby badań systemu L1210. Jeszcze inne przedsiębiorstwa zajmowały się wyłącznie badaniem 40 tysięcy nowych substancji chemicznych pod względem ich

skuteczności przeciwko rakowi. Był to cały przemysł. Wielu beneficjentów tego systemu nie miało ochoty popierać nowego programu, który miał zagrozić *status quo*. Program poszukiwania leków kosztował 100 milionów dolarów rocznie. Wprowadzanie zmian nie było więc łatwe.

Co najważniejsze, musieliśmy zdobyć poparcie nowych, najbardziej błyskotliwych badaczy, gdyż przyszłość onkologii zależała właśnie od nich. Miałem nadzieję na to, że uda się nam połączyć badania wewnętrzne (prowadzone w NCI) oraz zewnętrzne (wspierane przez NCI prace prowadzone na uniwersytetach) w lecznictwie onkologicznym w taki sposób, aby przyspieszyć postęp.

Wielu światłych ludzi głośno sprzeciwiało się naszemu programowi rozwoju leków. Jednym z nich był Charlie Heidelberger, który zajmował się badaniami podstawowymi, odkrywca leku antyrakowego 5-fluorouracylu [5-FU], który wykorzystano w pierwszej terapii celowanej. Jego prace wykazały, że nowotwory dużo chętniej niż normalna tkanka wykorzystują jeden z chemicznych składników RNA, uracyl. Heidelberg sprytnie zaprojektował lek, który po doczepieniu do niego atomu fluoru bardzo przypominał uracyl. Gdy wiązały go komórki rakowe, nieodwracalnie unieszkodliwiał enzym konieczny do syntezy DNA, syntetazę tymidylanową. Chciałem, żeby Heidelberg pracował z nami. Chciałem też, by dołączyli do nas pozostali krytycy. Pytali, na co wydajemy pieniądze, a my potrzebowaliśmy ich pomysłów oraz ich uwag, aby mieć pewność, że jak najpełniej wykorzystujemy dostępne możliwości i że nie przywiązujemy się do działań, które zawodzą. Wszystkim badaczom przyda się dodatkowa para oczu – a nawet i tuzin par – aby mieć pewność, że są na dobrej drodze.

W ramach transferu programu grup kooperatywnych do DCT musieliśmy też ściągnąć do nas wzbudzający kontrowersje Narodowy Chirurgiczny Projekt Terapii Adiuwantowej dla Raka Piersi [*National Surgical Adjuvant Breast Project, NSABP*]. Programem NSABP kierował Bernie Fisher, chirurg specjalizujący się w operowaniu raka piersi, który ośmielił się naruszyć *status quo*, przyglądając się – a później wspierając – rozwój terapii adiuwantowej w leczeniu nowotworów sutka. Spadła nań za to fala krytyki.

Lekarz z Kolorado, dr Juan de Regato, jeden z pionierów radioterapii oraz członek Narodowej Rady Doradczej ds. Raka, był wściekły z powodu badań Fishera, które wskazywały, że radioterapia pooperacyjna nie jest

skuteczna w zwalczaniu guza piersi, co więcej, jest bardzo toksyczna. Del Regato przekonał przewodniczącego NACC, dr. Sidneya Farbera, oraz innych członków rady, by odciąć finansowanie na badania kontrolne nad pacjentami, którzy otrzymali NSABP, co zasadniczo oznaczało koniec tej terapii. Jeśli nie można śledzić losów chorych, niemożliwe jest udokumentowanie wyników. Była to podła zagrywka, zza zamkniętych drzwi. Del Regato zrobił to wyłącznie, by zadbać o siebie – do licha z pacjentami.

W wyniku decyzji NACC, program NSBAP wygenerował dług sięgający 350 tysięcy dolarów. DCT musiało go spłacić. W mojej ocenie był to jeden z najbardziej produktywnych projektów. Chciałem go ocalić.

Zmiana stanowiska z szefa sekcji medycznej na dyrektora Zakładu Leczenia Raka sprawiła, że byłem odcięty od codziennego kontaktu z chorymi. A przecież uwielbiałem leczyć. Nie tylko stosowałem najnowocześniejsze terapie onkologiczne; współtworzyłem je. Lekarz rzadko ma taką możliwość. Spotykanie się z pacjentami, którzy w rok od rozpoczęcia terapii powracali pełni życia, było niezwykle budujące. Wciąż jeszcze śledziłem losy pacjentki chorej na białaczkę, którą leczyłem, pracując jako stażysta, gdy ona wkraczała w drugą dekadę życia. 10 lat później poszła na studia, urodziła dziecko, które z dumą przyprowadziła do kliniki, aby mi pokazać. Wzruszyłem się wtedy do łez, a mnie trudno zmusić do płaczu.

Nie wszystkie historie miały szczęśliwe zakończenie, niemniej celebrowanie happy endów było wielkim przywilejem. Jednym z moich pacjentów był nastoletni chłopiec cierpiący na ostrą białaczkę. Jego matka, samotnie wychowująca go kobieta, nieustannie trwała przy jego łóżku w szpitalu. Rok przed ukończeniem przez Phila studiów zachorowała na raka piersi z przerzutami. Jak na ironię, wydawało się, że on przeżyje, a ona zgaśnie. Bardzo pragnęła uczestniczyć w uroczystości wręczania dyplomów. Gdy nadszedł ten dzień, była zbyt słaba, by dotrzeć na uczelnię syna o własnych siłach. Kazałem więc, by ambulans zawiózł ją na uroczystość. Odbywała się na powietrzu, więc karetka stanęła na pobliskim wzgórzu. Matka młodzieńca oglądała ją z noszy. Zmarła niedługo po tym. Phil w końcu również doznał nawrotu choroby. Jednak te spędzone z nimi chwile dużo dla mnie znaczyły. Uczyły nie tylko tego, co to znaczy być, ale również dawały okazję do okazania bliźnim człowieczeństwa.

„Czy mogę zastanowić się nad tym przez jakiś czas?” – zapytałem Rauschera. Skinął głową na zgodę i wstał z fotela. Spotkanie dobiegło końca.

Kiedy rozważałem propozycję, którą złożył mi Rauscher, myślałem o Freireichu, który mnie uczył, inspirował i ukształtował. Był jednym z tych, którzy umożliwili mi zrobienie kariery. Pewnego razu Freireich porównał zajmowanie się młodymi pacjentami chorymi na białaczkę do historii, jakie od czasu do czasu pojawiają się w gazetach albo telewizjach informacyjnych: dziecko wpada do wody i zostaje uratowane przez przypadkowego przechodnia, który, choć nie potrafi pływać, rzuca się na ratunek.

Mówił, że lekarze na oddziałach onkologicznych mają ten sam wybór. Mogą wskoczyć do wody pomimo niewielkich szans albo mówić, że nic nie da się zrobić i przypatrywać się z boku, jak dziecko umiera. Freireich dawno podjął decyzję. „Trzeba się zaangażować” – mawiał. – „Nie ma innej możliwości. Jak można patrzeć na to, jak te dzieci umierają, i nie spróbować wszystkiego, co możliwe?”.

Mówił, że podejmowanie wysiłku dla pacjenta celem ratowania mu życia sprawia, że lekarz staje się optymistą. Dla niego optymizm był swoistą ewangelią. Mówił, że każdy pacjent, którym będzie się zajmował, otrzyma lepszą opiekę niż poprzedni – i bardzo mocno do tego dążył. Przyglądając się temu, zarówno jako podopieczny Freireicha, jak i samodzielny badacz zajmujący się chorobą Hodgkina, również stałem się optymistą.

Miesiąc później Rauscher oficjalnie zaproponował mi stanowisko dyrektora Zakładu Leczenia Raka. Zgodziłem się.

Tak jak się spodziewałem, ludzie nie byli zachwyceni. Kierownicy, którzy zostali pominięci, zagrozili rezygnacją z pracy. Wieść o tym, jakie postawiłem żądania co do DCT, również mi nie pomogła. Pracownicy Instytutu Raka nawet nie zadawali sobie trudu, aby poskarżyć się Rauscherowi. Czuli się, jakby zostali zdradzeni. Szli od razu do Benno Schmidta, szefa Narodowego Panelu Konsultantów ds. Pokonania Raka. Jeśli uległby naciskowi i nakazał Rauscherowi znalezienie kogoś innego, byłbym ugotowany.

Prezydencki Panel ds. Pokonania Raka został ustanowiony na mocy *National Cancer Act*. Składał się z trzech osób: laika, który był

kierownikiem, naukowca specjalizującego się w badaniach podstawowych oraz klinicysty. Panel sprawował nadzór nad całym NCI, w tym również nad nowo utworzoną Krajową Radą Doradczą ds. Raka (NCAB). Członkowie Panelu byli mianowani przez prezydenta i odpowiadali bezpośrednio przed nim.

NCAB również było obsadzane przez prezydenta i składało się z dwudziestu dwóch członków, z czego sześcioro wywodziło się spoza branży medycznej. Taki zawarto kompromis: NCI pozostało częścią Narodowych Instytutów Zdrowia, ale jednocześnie, spełniając postulat Mary Lasker, Instytutowi Raka pozwolono działać niezależnie. Mary, która zawsze była podejrzliwa wobec kierownictwa NIH, chciała tak zorganizować władze Instytutu, by uniemożliwić badaczom wydawanie pieniędzy wyłącznie dla zaspokojenia ich ciekawości. Zależało jej, by we władzach zasiadali ludzie spoza branży medycznej i pilnowali, by wydatkowane środki służyły ludziom.

Prawo wymagało, aby Panel ds. Pokonania Raka spotykał się dwanaście razy do roku. Dyrektor NCI przygotowywał budżet i przedstawiał go bezpośrednio prezydentowi poprzez Panel, z pominięciem biura budżetowego NIH oraz Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej, które – formalnie rzecz biorąc – sprawowały nad nim nadzór. Z tego powodu budżet NCI nazywano budżetem okrężnym.

Benno Schmidt został wybrany przez prezydenta Nixona na szefa Panelu. Pomijał dosłownie każdego. Po obradach Panelu wsiadał do limuzyny i jechał na spotkanie z Nixonem albo przynajmniej z szefem prezydenckiej administracji Bobem Haldemanem. To z nimi omawiał finansowe potrzeby NCI. Wedle protokołu, dyrektor NCI i przewodniczący Panelu mieli przewodzić spotkaniom NCAB. Jednakże Carl Baker i inni następujący po nim dyrektorzy cedowali funkcję kontrolną na Schmidta.

Schmidt był dyrektorem generalnym firmy typu *venture capital*[7] J.H. Whitney i prezesem zarządu szpitala Memorial Sloan Kettering. To jemu przypisywano utworzenie terminu *venture capital*. Jako że nadzorował działanie MSK, medycyna nie była dziedziną mu obcą.

Gdy uchwalono ustawę „rakową”, byłem kierownikiem sekcji medycznej w NCI, więc zajmowałem już na tyle wysokie stanowisko, aby zasiadać w Radzie i przychodzić na spotkania Panelu. Dało mi to okazję do obserwowania Schmidta w akcji.

Miał dobrze ponad 180 cm wzrostu, silne ramiona i był bardzo przystojny. Miał krzaczaste siwe brwi, a na głowie pełno ciemnobrązowych włosów z gęstą kępką siwizny ponad skronią. Zawsze nosił ciemnoniebieski garnitur, stał prosto i poruszał się pewnym krokiem niczym John Wayne. Mówił niskim, chrapliwym, grubym głosem z teksańskim akcentem, który lubiłem naśladować w rozmowach ze współpracownikami.

Był jednym z niewielu laików, z którymi mogłem omawiać skomplikowane problemy medyczne sprawniej niż z większością lekarzy i naukowców. Pewnego razu słuchałem, jak szef programu zwalczania raka bronił wadliwego programu mammograficznego, który kosztował miliony dolarów rocznie. Wiedziałem, że projekt ma wiele wad, ale przedstawiano go jako dar Boga dla kobiet. Większość członków NCAB dała mu kredyt. Schmidt – nie. Ale nie ograniczył się do sformułowania swych obaw; chłodno i racjonalnie zniszczył całą logikę wywodu swego interlokutora. Program został zamknięty, a ów kierownik od tamtej pory już zawsze bał się Schmidta. Nie można było opowiadać Schmidtowi głupot i liczyć na to, że tego nie zauważy.

Tryskał pewnością siebie i nieustraszenie obchodził się z niesfornymi i aroganckimi członkami Rady.

Jim Watson, słynny odkrywca podwójnej helisy, został mianowany członkiem Krajowej Rady Doradczej ds. Raka, ponieważ był wielkim naukowcem. Nie znosił wszelako idei wojny z rakiem i na spotkaniach odnosił się do tej koncepcji z pogardą. Przewodniczący Rady miał z nim stale problemy. Watson był w końcu laureatem Nagrody Nobla. Lubił odchylać się na krześle, kłaść nogi na stole i czytać dziennik „The New York Times”. Opuszczał gazetę tylko wtedy, gdy chciał wtrącić jakąś kąśliwą uwagę. Schmidt cierpliwie czekał, aż przewodniczący Rady coś powie, ale ten milczał. Pewnego razu, gdy Rada omawiała nowo utworzony Program Centrów Onkologii [*Cancer Centers Program*], Watson opuścił gazetę i powiedział: „To jest kupa gówna”.

Benno poprosił o głos i powiedział: „Mam przed sobą budżet programu centrów”. Następnie zauważył, że jeden z największych grantów trafił do „dr. Watsona w Cold Spring Harbor”. „Czy pan również jest częścią tej kupy gówna, panie Watson?”. Osłupiały Jim Watson odłożył gazetę, zdjął nogi ze stołu i zamilkł. Schmidt zupełnie zbił go z pantałyku. Następnie Schmidt wsiadł do limuzyny, pojechał do Białego Domu i poprosił o

usunięcie z rady Jima Watsona, który sprawiał same kłopoty. Sześcioletnia kadencja Watsona zakończyła się po dwóch latach. Ze Schmidtem lepiej było nie zadzierać, nawet jeśli było się laureatem Nagrody Nobla. W 2009 roku Jim napisał w „The New York Times" artykuł, w którym stwierdził, że został wykopany, gdyż „NCI poszło w badania kliniczne"[8]. Nie było w tym ziarna prawdy. I wtedy, i dzisiaj, 85 proc. budżetu NCI szło na finansowanie badań podstawowych.

Gdy Schmidt skontaktował się ze mną i powiedział, że chce wiedzieć, dlaczego uważam, że NCI musi zostać zrestrukturyzowane, nerwy dały mi o sobie znać. Spotkaliśmy się w gabinecie Rauschera. Wysłuchał mnie w skupieniu. Swoje krzaczaste posiwiałe brwi uniósł, kiedy tłumaczyłem, jak niektórzy dyrektorzy działają z egoistycznych pobudek. Myślę, że był zaskoczony moją szczerością. Jednakże raczej podejrzewał, co się święci.

Ku mojej uldze od razu pojął, do czego zmierzam. Jeszcze zanim skończyłem przedstawiać sprawy, wstał z krzesła i zaczął przechadzać się po pokoju. „Vince, myślę, że wiem, jak to naprawić" – powiedział swoim chrapliwym głosem. Niemal godzinę spędziliśmy na układaniu strategii zdławienia rewolty. Rozwiązanie Schmidta polegało na zorganizowaniu serii kolacji odbywających się na przestrzeni kilku następnych tygodni. W pierwszej kolejności mieliśmy się na nie wybrać z rozczarowanymi członkami starszej kadry, którą nagle przeskoczyłem, a następnie z kierownikami departamentów, którzy mieli zostać przeniesieni do innych jednostek. Ostatnim krokiem miały być spotkania z szefami grup kooperatywnych[9]. Chciał osobiście od nich usłyszeć, dlaczego sprzeciwiają się temu, co zaproponowałem.

W ciągu kilku następnych tygodni Schmidt zabierał nas do dobrych restauracji w Waszyngtonie. Schmidt, którego majątek szacowano na 500 milionów dolarów, płacił za wszystko z własnej kieszeni. Zwykle jeździliśmy razem, w jego wypożyczonej limuzynie marki Mercedes. Kilkukrotnie braliśmy taksówkę, gdy nie zaplanowaliśmy, że będziemy korzystać z auta. Podobnie jak wielu zamożnych ludzi, Schmidt nie nosił przy sobie gotówki, więc gdy tak się działo, za przejazd taksówką płaciłem ja, z własnej kieszeni, a zarabiałem wtedy 25 tysięcy dolarów rocznie.

Kolacje podziałały wspaniale. Na Schmidcie nie robiły wrażenia argumenty, które służyły ochronie własnych interesów i nie dopuszczaniu

innych na jakieś podwórko. Nie musiałem nawet dużo mówić. Widziałem, że ludzie czuli się nieswojo, prezentując swój punkt widzenia.

Schmidt prosił ludzi, z którymi się spotykaliśmy, aby powiedzieli, czego życzyliby sobie ode mnie. Nowy szef chirurgii, Steve Rosenberg, po prostu chciał, żeby mu umożliwiano prowadzenie badań. Kierownik radioterapii, Ralph Johnson, z którym Moxley i ja mocowaliśmy się w sprawie MOMP, marzył, żebym zniknął. Wszystkich dziesięciu kierowników grup kooperatywnych wiedziało, że nieszczególnie podobają mi się ich działania. Chcieli gwarancji, że nie zlikwiduję ich grup, ale to nie było częścią mojego planu. Program prób klinicznych był nam potrzebny, jednak musiał zostać zreorganizowany, a w niektórych przypadkach skonsolidowany, aby skoncentrować wysiłki badawcze na narodowych protokołach dotyczących ważnych zagadnień. Należało zakończyć badania bezproduktywne i rozpocząć współpracę międzygrupową.

Rezultat spotkań był taki, że dwóch ludzi, których przeskoczyłem, odeszło z pracy, a inni musieli pogodzić się z zaistniałym stanem. Zostałem szefem. Kierowałem wysiłkami badawczymi największej instytucji onkologicznej w kraju i rozdzielałem zasoby przeznaczone na cele badań i rozwoju terapii onkologicznych. Po raz pierwszy DCT rzeczywiście zajmowało się lecznictwem.

Byłem gotowy.

Nowa struktura od razu wpłynęła na sposób projektowania nowych badań. Gdy zwiększono finansowanie, na pierwszy plan wysunął się NSABP, w którym w oparciu o badania laboratoryjne i logikę naukową redukowano użycie chirurgii i radioterapii oraz rozszerzano wykorzystanie chemioterapii adiuwantowej w leczeniu raka piersi. Inne grupy poszły w ślady NSABP.

Wyniki rozpoczętych badań wskazywały, że jeśli leczyć pierwotnego guza i jednocześnie komórki, które wywinęły się chemioterapii, możliwe jest zapobieżenie nawrotom. Oznaczało to, że dla osiągnięcia najlepszego efektu wcale nie są konieczne operacje o szerokim zakresie czy naświetlania.

W dziedzinie leczenia raka doszło do niezwykłej zmiany. Chirurdzy zaczęli planować operacje, uwzględniając dostępność innych terapii; to samo czynili radioterapeuci. Nie było potrzeby przeprowadzania klasycznej

„operacji rakowej”, skoro istniały leki potrafiące zabijać komórki nowotworowe, które dokonały przerzutu.

Chirurdzy, nie musząc skupiać się na zakresie operacji, zaczęli doskonalić swoją technikę. Przykładowo, w czasach gdy leczenie chirurgiczne nowotworu jelita grubego polegało na usunięcia całego jelita, a pacjent musiał już do końca życia korzystać po niej z worka stomijnego. Dziś, dzięki coraz lepszej technice chirurgicznej, stomii często daje się uniknąć.

Zaprzestano amputowania kończyn. Zamiast usuwać biodro ze względu na guza w kości nogi, guzy zaczęto wycinać, a pojedynczą kość zastępować protezą.

Pierwotne siedzisko raka poddawano naświetlaniu, a chemioterapia zabijała komórki, które dokonały przerzutu. W przypadku raka głowy i szyi pierwszą terapią było naświetlanie; zaczęto jednak stosować znacznie łagodniejsze procedury. Okaleczająca „commando operation” trafiła do lamusa.

Te postępy nie wystarczały jednak, by dotrzymać obietnicy złożonej przez Mary Lasker. Wiedzieliśmy, że na uroczystości dwóchsetlecia narodu amerykańskiego nie będziemy mieli gotowego, uniwersalnego lekarstwa na raka. Tak jak się spodziewaliśmy, w największych mediach zaczęły pojawiać się artykuły o porażce w wojnie z rakiem. Nagłówek w „The Boston Globe” w marcu 1975 roku brzmiał: *Amerykański program rakowy to fikcja*[10]. Wstępniak z kwietnia 1975 roku zatytułowany został: *Rosną rozbieżności zdań co do wojny z rakiem*[11] i była w nim mowa o tym, że przybywa prominentnych krytyków amerykańskiej wojny z rakiem. Wedle dziennika „The New York Times” z maja 1975 roku: *Wojna z rakiem wywołuje konflikty polityczne*[12]. W tym samym roku „Chicago Tribune” obwieściło *Fałszywy front z wojnie z rakiem*[13].

Problem miał dwa oblicza. Po pierwsze, nasze osiągnięcia musiały zostać wdrożone poza NCI. I nie miały szansy, by na tym etapie wpłynąć na statystyki dotyczące śmiertelności na nowotwory w społeczeństwie. Po drugie dziennikarze jojczyli, że zostali oszukani przez Mary Lasker, która wmówiła im, że w ciągu kilku lat pokonamy raka.

Wiele zależało od tego, jak definiowano sukces. W oczach rozsierdzonych krytyków, o ile nie wyleczono wszystkich rodzajów raka, wojna z rakiem była porażką. Prawda była taka, że dopiero zaczynaliśmy.

Programy badań laboratoryjnych, które miały określić przyszłość biologii raka, wskazać, jak zapobiegać chorobie, jak ją diagnozować i leczyć, dopiero się rozpoczęły. Jednakże w największych mediach nieustannie pojawiały się artykuły głoszące przegraną w wojnie z rakiem.

Kierownictwo NCI było niepewne. W połowie 1977 roku Dick Rauscher zrezygnował z pracy. Zastąpił go Arthur Upton, patolog, który interesował się naukowo radiobiologią. Upton był powściągliwym typem badacza, który nie wierzył w sens wojny z rakiem. Nie znosił być w centrum uwagi. Powiedział mi, że za każdym razem, gdy zeznawał przed Kongresem, czuł się, jakby umierał tysiąc razy. Nienawidził tego, zawsze zabierał mnie ze sobą i zwykle prosił, żebym to ja występował. Wydaje mi się, że członkowie Kongresu zaczęli sądzić, iż to ja jestem dyrektorem NCI. W styczniu 1980 roku Upton poddał się.

Kiedy odszedł z pracy, komitet badawczy kierowany przez Benno Schmidta zarekomendował mnie prezydentowi Carterowi na nowego dyrektora. Zaoferowano mi to stanowisko. Zgodziłem się, choć to nie był dla mnie łatwy okres. W latach 1972–1980 po cichu toczyłem prywatną walkę, która, choć nie była bezpośrednio związana z nauką, wpłynęła na moje zaangażowanie w podejmowane z mocy ustawy „rakowej” starania o wdrożenie wyników badań laboratoryjnych do praktyki lekarskiej.

We wrześniu 1972 roku, jedząc kolację, rzuciłem okiem na nogi mojego dziewięcioletniego syna. Na widok siniaków Teda zamarłby każdy onkolog. Ludzie posiadający bardzo niską liczbę płytek krwi są bardzo podatni na specyficzny typ obtarć. Kiedy liczba płytek krwi jest nieco za niska, siniaki przybierają postać rozsianych niebieskich punktów. Kiedy płytek jest bardzo mało, te wylewy stają się duże, fioletowe i brzydkie, jak gdyby powstały po uderzeniu kijem bejsbolowym. Ted miał właśnie takie.

U osoby w jego wieku takie siniaki zwykle oznaczają białaczkę.

Następnego dnia zabrałem go ze sobą do pracy, aby zbadać mu poziom płytek krwi. Wynik w normie to ponad 150 tysięcy ciałek. Ted miał ich 3 tysiące. Musiał przejść badanie, którego moi pacjenci obawiali się najbardziej, czyli biopsję szpiku kostnego. Wkrótce wszystko stało się jasne. To nie była białaczka, ale coś znacznie gorszego: niedokrwistość aplastyczna, skrajnie rzadka choroba, która powoduje, że szpik kostny przestaje produkować krwinki białe, krwinki czerwone oraz płytki.

Podobnie jak w przypadku białaczki, pacjentom cierpiącym na niedokrwistość aplastyczną grozi wykrwawienie się albo śmierć w wyniku infekcji. Jako że choroba ta była niezwykle rzadka – równie prawdopodobne było, że człowiek trafiony zostanie piorunem – brakowało motywacji do poszukiwania na nią leków. Nie było też grantów badawczych na prowadzenie badań w tym zakresie. W rezultacie nie istniały żadne terapie. U 20 proc. pacjentów szpik kostny spontanicznie na nowo zaczynał pracować w ciągu jednego roku. Reszta w tym okresie umierała.

Przez liczbę płytek krwi Ted znalazł się w kategorii pacjentów o najgorszych rokowaniach. Naszą jedyną opcją było robienie mu transfuzji płytek i krwinek czerwonych w charakterze tymczasowego środka zaradczego i obserwowanie, czy szpik kostny podejmie pracę. Plan B – koncepcja doktora z NCI, z którym się konsultowałem – polegał na tym, aby umieścić Teda w jednym ze sterylnych pomieszczeń, które Freireich wynalazł lata wcześniej, aby chronić pacjentów z białaczką przed infekcjami, i których mieliśmy używać w czasie trwania badań nad MOMP.

Plan A działał przez dwa tygodnie. Ted dostał gorączki, więc rozpoczęliśmy plan B. Sądziliśmy, że w ten sposób ustabilizujemy go i umocnimy w oczekiwaniu na to, aż jego szpik zacznie znowu tworzyć komórki krwi. Stało się jednak co innego. Szpik kostny Teda nie zaczął pracować, jednak sterylne środowisko chroniło go przed zarazkami, a transfuzje umożliwiły trwanie. W tym pomieszczeniu mógł żyć.

Gdy przez następnych osiem lat spędzałem dnie w dwunastej części skrzydła zachodniego, pracując na rzecz chorych na raka, wiedziałem, że Ted jest tuż nade mną, w swym sterylnym pokoju, w trzynastej części skrzydła wschodniego. W międzyczasie przeszukiwałem pisma medyczne i prosiłem o opinie naukowców i klinicystów, którzy kiedykolwiek spotkali się z niedokrwistością aplastyczną, by pomóc synowi.

Próbowaliśmy leczyć Teda podawaniem androgenów, męskich hormonów, ponieważ niektóre badania wskazywały, że zwiększają one produkcję komórek krwi. Pomagało to przez jakiś czas, ale nie na długo. Znalazłem raport na temat podwyższonego poziomu białych krwinek u pacjentów chorujących na zaburzenie afektywne dwubiegunowe, którzy brali lit w celu złagodzenia objawów. Lek w jakiś sposób pobudzał szpik

kostny. Tego również próbowaliśmy. Poziom białych krwinek u Teda wzrósł, jednak potem znowu spadł.

Próbowaliśmy czynników stymulujących kolonie, protein, które pobudzają dzielenie się komórek macierzystych w szpiku kostnym. Były jednak zbyt nowe, prymitywne i nieskuteczne. Sformułowano teorię, że niedokrwistość aplastyczna jest chorobą autoimmunologiczną, która pojawia się, gdy limfocyty T własnego organizmu atakują szpik. Podawaliśmy Tedowi surowicę antylimfocytową, ale tylko pogorszyła jego stan. Chcieliśmy skorzystać z nowatorskiej idei przeszczepu szpiku kostnego, ale najbliższy dawca, siostra Teda, nie pasowała, a nie zdołaliśmy znaleźć nikogo innego.

Cały czas stabilizowaliśmy syna transfuzjami, ale wiedzieliśmy, że nie da się tego robić wiecznie, a skutki uboczne transfuzji w końcu staną się problemem.

Krwinki czerwone transportują molekuły żelaza, które pomagają w wiązaniu tlenu, dostarczanego potem do naszych organów. Te ciałka mają ograniczoną długość życia. Gdy umierają, wypuszczają żelazo. Organizm zwykle wykorzystuje je dla innych krwinek czerwonych, które produkuje szpik. A jako że organizm Teda nie produkował żadnych czerwonych ciałek, żelazo z transfuzji nie miało żadnego ujścia. Wiedzieliśmy, że w końcu oblepi jego serce, uszkodzi mięsień i system przewodnictwa elektrycznego, dzięki któremu ono bije, i doprowadzi do zawału.

Przez osiem lat desperacko staraliśmy się jakoś mu pomóc. 27 maja 1980 roku przegraliśmy naszą walkę.

Dlaczego o tym piszę? Choć z całych sił starałem się pomagać moim pacjentom i ich rodzinom, i wraz z nimi przeżywałem ich radości i cierpienia, aż do tamtej pory, do tego dnia w 1972 roku, nie byłem jednym z nich. Nie wiedziałem dokładnie, jak to jest żywić nadzieję na to, że w laboratorium uda się stworzyć coś, co pomoże komuś, kogo kochasz. Dowiedziałem się, co to znaczy być po tej drugiej stronie i to w możliwie najboleśniejszy sposób.

Rak był kiedyś tam, gdzie niedokrwistość aplastyczna. Nie był rzadki, lecz ignorowano go. Zajmowała się nim garstka lekarzy dysponujących bardzo nikłymi zasobami. W laboratorium dokonywano znikomych postępów. Teraz mieliśmy zasoby, ale postęp nie był tak szybki, jak zakładano. Wierzyłem w dzieło Mary Lasker i rozumiałem założenia

ustawy nowotworowej. Chciałem wiedzieć, co by się stało, gdybyśmy wykorzystali wszystkie dostępne zasoby. Nadszedł czas na to, aby ich użyć.

Pewnego ciepłego lipcowego dnia w 1980 roku, w nowym, pięknym audytorium Narodowej Biblioteki Medycznej, położyłem rękę na wytartej Biblii, którą Mary Kay odziedziczyła po swojej prababci, i zostałem zaprzysiężony na stanowisku dyrektora Narodowego Instytutu Raka. Stanąłem na czele najpotężniejszej na świecie instytucji zajmującej się prowadzeniem badań nad nowotworami.

[1] Canellos G.P. i in.: *Cyclical Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Breast Carcinoma*, „British Medical Journal” 1974, nr 1, s. 218–220.

[2] Fisher B. i in.: *L-phenylalanine Mustard (L-PAM) in the Management of Primary Breast Cancer – a Report of Early Findings*, „New England Journal of Medicine” 1975, nr 292, s. 117–122.

[3] DeVita V. i in.: *Advanced Diffuse Histiocytic Lymphoma, a Potentially Curable Disease: Results with Combination Chemotherapy*, „Lancet” 1975, nr 7901, s. 248–250.

[4] Obecnie istnieje powszechna zgoda co do tego, że na całym świecie mniej więcej jedna czwarta wszystkich rodzajów raka jest spowodowana przez wirusy, w tym rak wątroby oraz rak szyjki macicy.

[5] Catherine „Deeda” Gerlach Blair jest znaną postacią amerykańskiego życia społecznego i działaczką organizacji na rzecz ochrony zdrowia. Była żoną amerykańskiego dyplomaty Williama McCormicka Blaira juniora. W 1965 roku została wiceszefową Fundacji Laskerów. Słynęła z organizacji wystawnych przyjęć, na których zbierała się śmietanka towarzyska Waszyngtonu. W 2013 roku uznana za jedną z najbardziej stylowych amerykańskich kobiet przez miesięcznik „Harper’s Bazaar” – przyp. Kurhaus.

[6] Czasami zaskakiwała mnie jej oschłość. Pod koniec lat 70., kiedy Hubert Humphrey ciężko zachorował na raka pęcherza z przerzutami, konsultowałem jego przypadek z innymi lekarzami. Bombardowała mnie pytaniami. Jako że o jego chorobie było powszechnie wiadomo, a Humphrey był przyjacielem Mary, powiedziałem jej, że najprawdopodobniej wkrótce umrze. Pewnego razu, po kolejnej wizycie z uściskami i ucałowaniami u słabowitego już Humphreya, powiedziała mi: „Wiesz, Vince, musimy się na to przygotować. Śmierć Huberta przysporzy nam rozgłosu, więc będziemy mogli jeszcze bardziej zwiększyć budżet”. Miała rację.

[7] *Venture capital* to rodzaj funduszu inwestycyjnego typu *private equity* oferującego wsparcie kapitałowe przedsiębiorstwom we wczesnych stadiach rozwoju – mające służyć ich uruchomieniu lub ekspansji – przyp. Kurhaus.

[8] Watson J.D.: *To Fight Cancer, Know the Enemy*, „The New York Times”, 6 sierpnia 2009, s. A29.

[9] Do szefów zakładów sprzeciwiających się zmianom, do których dążył Zubrod, należeli dr Nathaniel Berlin i dr Thomas King. Obaj w końcu odeszli z pracy. Zastępcami, których przeskoczyłem w hierarchii, byli Paul Carbone i Steve Carter. Paul przeniósł się na Uniwersytet w Wisconsin, a Steve stał się moim zastępcą. Dowiedziałem się odeń mnóstwa rzeczy na temat opery. Kierownikami sekcji byli dr Ralph Johnson (radioterapia), dr Steve Rosenberg (chirurgia), dr Arthur Levine (pediatria). Dr Johnson odszedł, aby założyć ośrodek onkologiczny na Florydzie. Dr Rosenberg zrobił wspaniałą karierę na NCI – opracował immunoterapię raka. Dr Levine w końcu odszedł i zajął się pracą w administracji akademickiej Uniwersytetu Pittsburskiego.

[10] Bruzelius N.J.: *U.S. Cancer Program Termed „Sham”*, „The Boston Globe”, 7 marca 1975, s. 1.

[11] *Dissent Against the War on Cancer* (wstępniak), „The Baltimore Sun”, 16 kwietnia 1975, s. A16.
[12] Schmeck Jr. H.M.: *War on Cancer Stirs a Political Backlash*, „The New York Times”, 27 maja 1975.
[13] Hoffman von N.: *False Front in War on Cancer*, „Chicago Tribune”, 13 lutego 1975, s. A3.

Rozdział 7
WIELKIE SPRZĄTANIE W NARODOWYM INSTYTUCIE RAKA

Kiedy w pierwszym dniu mojej nowej pracy wszedłem do gabinetu, poczułem zapach świeżej farby. Sekretarka wyjaśniła mi, że źródłem tego zapachu nie są świeżo odmalowane ściany. Unosił się z obrazu Arthura Uptona. Zgodnie z tradycją, każdemu odchodzącemu dyrektorowi robiono fotografię. Zdjęcia te wisiały w wielkiej sali na jedenastym piętrze ośrodka badań nad rakiem. Jednakże, jako że żona Uptona była malarką, bardzo chciała namalować jego portret. Przyniosła jeszcze niewyschnięty obraz do biura i postawiła na sztalugach. Ktoś przeniósł go do sali konferencyjnej w dalszej części piętra, ale zapach świeżej farby nadal unosił się w powietrzu.

Zostawiłem walizkę i poszedłem do sali konferencyjnej spojrzeć na obraz. Byłem zdumiony, gdy uniosłem płachtę przykrywającą płótno. Postać Arthura była wykrzywiona. Wyglądał tak, jakby zobaczył ducha. Pomyślałem, że albo jego żona była fatalną malarką, albo za nim nie przepadała. Moją drugą myślą było, że może [Upton] zaczął tak wyglądać wskutek kierowania Narodowym Instytutem Raka. Niezależnie od tego, jaki był powód, portret nie przydawał mu chwały. Wolałbym umieścić go w magazynie, niż wieszać na ścianie, ale nie miałem ochoty wadzić się z żoną Arthura, gdyby przyszło jej do głowy wpaść i popatrzeć na obraz. Gdy wysechł, zawiesiłem go na ścianie obok wizerunków pozostałych dyrektorów.

Czekały mnie ważniejsze bitwy. I to nie takie, jak werbalne starcia z lekarzem, który nie chciał stosować pełnych dawek leku. Większość tych

bitew dotyczyła polityki. Zamiast laboratoryjnego fartucha nosiłem teraz garnitury. Choć zeznawałem już wcześniej przed Kongresem – gdy prosili mnie o to poprzedni dyrektorzy – tym razem całkowita odpowiedzialność za sprawozdawczość przed kongresmenami spadła na mnie. Postawiono przede mną zadanie zreformowania NCI oraz dopasowania Instytutu do wizji wyłuszczonej w ustawie nowotworowej.

W 1980 roku budżet NCI sięgał niemal miliarda dolarów. Siedziałem na „gorącym" krześle. Naukowcy z innych dziedzin szczerze nienawidzili Instytutu, ponieważ sądzili, że niezasłużenie otrzymaliśmy ogromne finansowanie dzięki rozdętej kampanii PR-owej, kierowanej przez damę z towarzystwa, która nie miała pojęcia o nauce. Obawiali się, że ogromny budżet NCI zagraża rozwojowi ich dziedzin medycyny. Pieniądze, jakimi dysponowało NCI, musiały przecież skądś pochodzić, a oni nie chcieli, żeby były zabierane właśnie im. Niezadowoleni byli również liczni badacze nowotworów. Nie podobało im się, że skoro biorą udział w wojnie z rakiem, muszą wynajdować na niego lekarstwa na zawołanie, na zasadzie: my dajemy wam pieniądze, a wy nam – lek. Naukowcy sądzili, że powinno być na odwrót – pieniądze powinny podążać za odkryciami: my pokażemy wam istotne odkrycie, a wy nam dacie pieniądze, abyśmy mogli rozszerzać zakres badań w tym obszarze.

Ludzie z Narodowych Instytutów Zdrowia (NIH) też nie byli szczęśliwi. Nie podobała im się wojna z rakiem, ponieważ NCI, które kiedyś znajdowało się pod kuratelą NIH, zyskało dzięki niej szczególne przywileje, które czyniły Instytut niezależnym – w szczególności własny budżet, dyrektora, który był mianowany przez prezydenta i odpowiadał bezpośrednio przed nim, Radę i mianowanych przez prezydenta członków Panelu ds. Pokonania Raka. Nieustannie uprzykrzali nam życie dziennikarze, którzy, gdy minął obiecany termin wynalezienia leku na raka, stale szukali dowodów niegospodarności i tuszowanego partactwa.

Prawda była taka, że dokonywaliśmy postępów. Jednakże pieniądze – instrument, który stał za naszym sukcesem – tworzyły jednocześnie bariery. Jak można się było spodziewać, większość z nich dotyczyła ułomności natury ludzkiej. Państwowa inwestycja w wojnę z rakiem uczyniła Narodowy Instytut Raka miniaturą Pentagonu, w którym panuje nepotyzm, kumoterstwo, a osoby decyzyjne upajają się władzą, jaką daje rozdzielanie ogromnych sum pieniędzy.

Przeobrażenie NCI w silną, sprawnie zarządzaną instytucję, przypominającą to, co opisano w ustawie „rakowej” i przewodzącą w wojnie z nowotworami, nie było łatwe. Wiedziałem jednak, co robić. W odróżnieniu od większości naukowców (a możliwe, że i ustawodawców), przeczytałem ustawę „rakową”, która rozpoczynała oficjalnie wojnę z rakiem. Dzięki wielu spotkaniom z Mary Lasker rozumiałem wizję, która doprowadziła do jej uchwalenia. NCI musiało zostać radykalnie zreformowane, jeśli miało odgrywać nadaną mu rolę, to znaczy „rozwijać badania, wspierać procesy wdrażania wyników badań oraz ograniczać zachorowalność, częstość występowania powikłań i śmiertelność chorób nowotworowych”. Nie sądziłem, by ustawa była rezultatem naiwnej kampanii PR. Wizję Mary uznawałem za możliwą do zmaterializowania. Byłem zdecydowany na to, aby skierować wojnę z rakiem na właściwe tory i gotowy na podejmowanie ryzyka.

Moim pierwszym problemem nie była jednak ważka kwestia, jak skierować wojnę z rakiem na właściwe tory, ale jak obchodzić się z kadrą, którą „odziedziczyłem” po poprzednich dyrektorach, w tym „gwardią pałacową”, która wznosiła wokół dyrektora wysoki mur. Sprawy miały się tak, że kto chciał spotkać się z dyrektorem, najpierw musiał przebrnąć przez nich.

Wielu z nich rozpoczęło kariery na innych stanowiskach w Instytucie i było lojalnych wobec innych działów. Chcieli osłaniać swoich kolegów przed zmianami, jakich dokonać może nowy dyrektor. Czasami podejmowali decyzje podczas nieobecności dyrektora, bez jego wiedzy. Znałem wszystkich członków „gwardii pałacowej” z wcześniejszych lat pracy i miałem się na baczności.

Jedną z najśmielszych osób spośród nich była Phoebe, wieloletnia sekretarka poprzedniego dyrektora. Dawno już minęły czasy, kiedy ktokolwiek w NCI palił papierosy, i to jeszcze w gabinecie dyrektora. Phoebe jednak paliła. Przez nią, jej lufkę i nawyk palenia paczki papierosów dziennie w moim gabinecie nieustannie wisiała chmura dymu. Gdy zasiedliśmy, by omówić mój plan dnia, powiedziała, żebym nigdy sam nie rozpoczynał rozmów telefonicznych. „Ja to robię. Mogę wtedy przysłuchiwać się wszystkim rozmowom dyrektora, nagrywać je albo robić notatki” – wyjaśniła.

Byłem zdumiony. Phoebe była J. Edgarem Hooverem ośrodka rakowego – przysłuchiwała się wszystkiemu i (o czym wkrótce się dowiedziałem) dzieliła się uzyskanymi informacjami z ludźmi spoza biura. Inni członkowie „gwardii", o czym przekonałem się po krótkim czasie, w podobny sposób wymieniali się informacjami i w ten sposób rozszerzali swoje wpływy. Zwolniłem większość z nich, w tym Phoebe.

Osiem miesięcy po objęciu stanowiska stanąłem w obliczu pierwszego kryzysu politycznego. Wybory prezydenckie wygrał Roland Reagan, a ja zostałem mianowany [dyrektorem NCI] przez Jimmy'ego Cartera. Nowy szef administracji Białego Domu, E. Pendleton James, dał do zrozumienia, że jego zdaniem lepiej już mieć wakat na jakimś stanowisku niż osobę powołaną przez poprzednika Reagana. Były to złe wieści dla Dona Fredericksona, dyrektora Narodowych Instytutów Zdrowia, oraz dla mnie. Frederickson i ja jako jedyni spośród dyrektorów NIH zostaliśmy mianowani przez prezydenta. Takie umocowanie wydawało się zaletą z perspektywy prowadzonych wewnątrz NIH programów, ponieważ dawało im odpowiednią ekspozycję. W rzeczywistości było inaczej. Być albo nie być ludzi nominowanych przez prezydenta zależało wyłącznie od jego kaprysu, kompetencje nie miały tu większego znaczenia. Dla formalności obaj [z Donem] złożyliśmy na ręce Reagana rezygnacje. Liczyliśmy jednak, że nie zostaną przyjęte. Spotykaliśmy się z Donem co tydzień, aby wymieniać się informacjami na temat naszej sytuacji. Przypominało to czekanie w kolejce na gilotynę. Tydzień po tygodniu kolejni nominaci Cartera odchodzili z pracy. Wkrótce zostaliśmy tylko Don i ja.

Zadzwoniła do mnie wtedy Elizabeth Dole. Przez lata pomagałem jej i jej mężowi, senatorowi Robertowi Dole'owi[1], gdy prosili mnie o konsultacje i opiekę nad członkami rodziny lub przyjaciółmi, u których zdiagnozowano raka. Elizabeth, zajmująca podówczas wysokie stanowisko w administracji Reagana, przekazała mi, że interesuje się moją sprawą i trzyma rękę na pulsie. Pytano mnie już o moje sympatie polityczne; odpowiedziałem, że jestem republikaninem. Zażądano, abym to udowodnił. Mary Kay szybko odnalazła dokumenty potwierdzające datki, jakie wpłacałem na rzecz Partii Republikańskiej. Czekałem dalej.

W końcu otrzymałem wiadomość, że prezydent Reagan ponownie mianował mnie na stanowisko dyrektora NCI. Dwa tygodnie później Don Fredrickson, który był członkiem Partii Demokratycznej, oficjalnie ogłosił

swoją rezygnację. Zastąpił go James Wyngaarden, były ordynator ze Szkoły Medycznej Uniwersytetu Duke'a, osoba bardzo znana w środowisku lekarskim. Miał dwa dość złowieszcze przydomki: „Aksamitny Sztylet" i „Dżentelmen Jim". Plotka głosiła, że nie lubił NCI, więc obawialiśmy się, że da nam popalić.

Wkrótce po moim powołaniu oraz rozstrzygnięciu pozostałych kwestii kadrowych objawiła się kolejna trudność. Doszły mnie słuchy, że „The Washington Post" planuje serię artykułów na temat wojny z rakiem, pióra dwóch znanych dziennikarzy śledczych, Teda Gupa i Jonathana Neumanna.

W swoich tekstach przedstawiali – ich zdaniem nieprzemyślane – wysiłki mające zmierzać ku wynalezieniu leków onkologicznych[2]. Czytając je, odnosiłem wrażenie, że autorzy nie mają zbyt dużej wiedzy naukowej, w szczególności medycznej. W jednym z artykułów opisano historię ośmioletniej dziewczynki chorej na raka, która według wyobrażenia dziennikarzy zmarła w konsekwencji przyjęcia eksperymentalnego leku pochodzącego z barwnika tuszu, jaki stosuje się w długopisach. Choć ów lek był początkowo wykorzystywany jako tusz z uwagi na swe zabarwienie, wykazano, że ma działanie przeciwnowotworowe i dlatego wypróbowano go w testach klinicznych. Wiele leków chemioterapeutycznych w roztworze ma różne barwy. (Przykładowo, adriamycyna, lek stosowany w wielu terapiach, jest czerwony i z tego właśnie powodu pacjenci nazywają go „czerwonym diabłem". Epirubicyna jest pomarańczowo-czerwona. Daunorubicyna jest różowa w roztworze kwasu, ale w środowisku o zasadowym PH staje się fioletowa lub niebieska.). Struktura wielu związków chemicznych zawiera pierścienie benzenowe, czyli sześciokątne układy atomów węgla, które w różnych warunkach wytwarzają kolory. Cechę tę dzielą z wieloma innymi substancjami chemicznymi, takimi jak tusz. Mówienie, że przez to są takie same, jest jak stwierdzanie, że psy i ludzie są tacy sami, ponieważ i psy, i ludzie mają nogi. Poprzez formułowanie takich skojarzeń w pierwszych słowach artykułu autorzy umieścili leki chemioterapeutyczne w jednej kategorii produktów z olejkiem wężowym. W kolejnym tekście postawiono tezę, że pacjenci [NCI] żyją „w świecie rozczarowań i miernych rezultatów leczenia". W innym, opisując historię człowieka, który zmarł prawdopodobnie wskutek przedawkowania jednego z testowanych leków, stwierdzali, że próby kliniczne na lekach eksperymentalnych to straszne bagno, które wciąga

zdesperowanych pacjentów i przysparza im dodatkowych cierpień, i sugerowali, że w szpitalach – również tych prestiżowych – kadra naukowa nie jest w pełni szczera wobec chorych odnośnie do tego, w co się oni pakują.

W artykułach tych pacjenci stale byli przedstawiani jako zrozpaczone, nieszczęsne ofiary oszalałych lekarzy, którzy faszerują ich nieskutecznymi lekami bez żadnego zważania na krzywdę, którą czynią. Teksty były zjadliwe i rozmyślnie wprowadzały w błąd. Nigdy wcześniej nie widziałem tak fatalnego dziennikarstwa medycznego. Było dla mnie oczywiste, że autorzy zostali zmanipulowani przez ludzi z wnętrza Narodowych Instytutów Zdrowia, być może przez tych, których rozwścieczyłem swoją próbą zreformowania Instytutu Raka.

W wyniku tych publikacji zainteresowano się mną na Kapitolu. Pewni nowo wybrani senatorzy republikańscy, kierowani przez Paulę Hawkins z Florydy, podówczas członka senackiej Komisji ds. Pracy i Zasobów Ludzkich, postanowili przeprowadzić przesłuchania na temat programu badań nad lekami antynowotworowymi. Hawkins wiedziała, że zostałem powołany na moje stanowisko przez Cartera. Odnosiłem wrażenie, że celem przesłuchań ma być zdyskredytowanie mnie i skłonienie do rezygnacji. Senator Orrin Hatch został kierownikiem komisji. Liderem mniejszości demokratycznej był Ted Kennedy[3].

Przesłuchaniami kierowała Paula Hawkins; Hatch i Kennedy przypatrywali się. Hawkins przyciągała wzrok. Nosiła bardzo mocny makijaż, na głowie miała ogromny tapir, a ubrana była tak, jakby szła na przyjęcie. Z uwagi na ten wygląd moi znajomi i współpracownicy, którzy obserwowali przesłuchania poprzez sieć telewizyjną C-SPAN, nazwali ją Betty Boop[4]. Było powszechnie wiadomo, że ktoś przygotowuje ją do tych wystąpień. Poważne oskarżenia wyczytywała z kartki papieru. Gdy odpowiadałem, nie miała zielonego pojęcia, jak reagować – do momentu, aż pracownik dostarczył jej napisaną na kartce odpowiedź. Siedziałem w milczeniu i czekałem. Szybko uzmysłowiłem sobie, że muszę jedynie odpowiadać na pytania i być uprzejmy. Świetnie jej szło ośmieszanie siebie samej. Gdy moi przyjaciele i współpracownicy zobaczyli w C-SPAN jak sympatycznie i zarazem biernie odpowiadam (co jest zupełnie niezgodne z moim charakterem), zarzucali mi w rozmowach telefonicznych, że nie okazywałem gniewu – byli tym zaskoczeni i rozczarowani. „Gdzie jest

Vince DeVita, którego znamy?” – pytali. Ja jednak wiedziałem, że wściekanie się na członka Kongresu nic nie da. Miałem większe problemy niż Betty Boop.

Wkrótce stało się dla mnie jasne, że Ted Kennedy zamierzał wykorzystać przesłuchania do tego, by mnie skompromitować. Znałem Kennedy’ego dość dobrze dzięki moim interakcjom z FDA w latach, gdy kierowałem oddziałem terapii i diagnozowania w NCI. Kennedy był blisko związany z FDA i irytował się, kiedy publicznie atakowałem tę instytucję – co zdarzało mi się często – za zbytnią powolność i brak skuteczności w dopuszczaniu nowych leków do obrotu. Wiedziałem o tym, co o mnie myśli, ponieważ raz zaprosił mnie do swojego gabinetu na spotkanie i opowiedział mi o tym.

Gdy jego syn, Ted junior, zachorował przed laty na raka, brałem udział w jego leczeniu. Można by więc przypuszczać, że powinniśmy stać po tej samej stronie barykady. Tak jednak nie było. Choć wielu uważało go za dostojnego męża stanu, moje wrażenia były inne. W moim odczuciu, pomimo tego, co stało się z jego synem, w sprawie raka chciał grać w polityczne gierki.

Na przesłuchaniach codziennie towarzyszył mi Ed Brandt, zastępca sekretarza zdrowia. Ten miły, łagodny, pochodzący z Oklahomy człowiek dobrze rozumiał moją sytuację. Robił wszystko, co mógł, aby mi pomóc. Kennedy natomiast, pospołu z przewodniczącym senackiej komisji Orrinem Hatchem, starali się ze wszystkich sił oczernić mnie przed publicznością. Przed rozpoczęciem przesłuchania w danym dniu Kennedy na oczach Hatcha i Hawkins zwykł był z uśmiechem podchodzić do stołu świadków i obejmować mnie ramieniem, jasno tym samym wskazując, kto jest jego wrogiem. Znaliśmy się, owszem, ale jak można wywieść z moich wcześniejszych słów, daleko nam było do przyjaźni, a już na pewno nie byliśmy sojusznikami. Postronnemu obserwatorowi mogło się jednak wydawać, że jesteśmy starymi kumplami.

Kennedy robił tak przez kilka dni. W końcu postanowił zaatakować z całą siłą. Stało się to podczas obiadu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego (ACS) wydanego na cześć Teda juniora; tak się złożyło, że ów obiad wydany został w czasie, gdy w Kongresie toczyły się opisywane przeze mnie przesłuchania. Amerykańskie gazety codziennie pisały wówczas o Kennedym i jego żonie – para właśnie się rozwodziła i robiła to w nie najlepszym stylu. Siedziałem przy długim stole, na scenie, zwrócony

w stronę widowni, przy Joan, która wciąż była jeszcze żoną Kennedy’ego. W pewnej chwili senator podszedł do nas i przysunął sobie obok krzesło. Flesze aparatów fotograficznych dosłownie mnie oślepiały. Przyszło mi na myśl, że to dziwne, iż Kennedy trzyma kartkę papieru w prawej dłoni. Trzymał ją przede mną i patrzył na mnie, rozmawiając z Joan. Nie myślałem o tym aż do następnego dnia, kiedy to na pierwszych stronach gazet ujrzałem fotografię, na której Kennedy trzyma przede mną ten papier. Gazety podawały, że dałem rzekomo Kennedy’emu kartkę papieru, zawierającą tajne informacje na temat przesłuchań. Oczywiście była to nieprawda. Kennedy jednak sprawił, że stałem się podejrzany[5].

Byłem na to zupełnie nieprzygotowany. Rzekomy przeciek tak rozwścieczył Hatcha, że zadzwonił do mnie i poprosił o spotkanie z nim i Frankiem Silbeyem, głównym śledczym senackiej Komisji ds. Pracy i Zasobów Ludzkich. Zapewniłem Hatcha, że niczego nikomu nie ujawniłem, ale fotografia była dość obciążająca. Gdy Hatch wyszedł, Silbey uraczył mnie miażdżącą przemową. Zapowiedział, że zamierza podać do prasy („The New York Times”) fałszywe, szkodliwe informacje na mój temat i że nic na to nie poradzę. „Jeśli o mnie chodzi, jesteś już trupem” – wycedził.

Na szczęście był z nami również inny pracownik administracji, bierny i pulchny facet o nazwisku David Kessler, przyszły komisarz FDA i przyszły dziekan Szkoły Medycznej Uniwersytetu Yale. Najwyraźniej Kessler współczuł mi i to on przekonał Hatcha, że jestem niewinny. Niedługo po tym przesłuchania się zakończyły. Z dużej chmury spadł mały deszcz. Zachowałem swoje stanowisko. Mogłem wrócić do pracy nad rakiem – w końcu to właśnie tym miałem się zajmować.

W greckiej mitologii istnieje opowieść o dwunastu pracach Herkulesa. Heros, doprowadzony do szału przez Herę, zabija żonę, syna, córkę. Po oprzytomnieniu zaczyna odczuwać skruchę. Otrzymuje wówczas zadanie wykonania dwunastu niemal niewykonalnych „prac”, aby odpokutować za swoje grzechy. Przeglądając listę rzeczy, które trzeba naprawić w NCI, czułem pewne braterstwo z Herkulesem. Jedno z jego zadań polegało na oczyszczeniu niesprzątanej od trzydziestu lat stajni Augiasza, w której znajdowało się tysiąc nieśmiertelnych sztuk bydła. Tysiąc nieśmiertelnych krów wydala mnóstwo łajna.

Myślałem o tym, rozpoczynając moją niemal niemożliwą do wykonania misję zreformowania sposobu rozdzielania funduszy na badania w NCI.

Walka była równie trudna, jak te wcześniejsze. Badania finansowane grantami R01 były moim głównym priorytetem. Zależała od tego nasza przyszłość. Granty R01 są korzystne dla młodych badaczy rozpoczynających karierę w onkologii. Są ziarnem siewnym przyszłych odkryć. Kiedy przekonywałem, że należy zwiększyć finansowanie na granty badawcze, zawsze przypominałem, że wszystko, co wiemy, że działa, bierze się z tych badań.

To nie był mój jedyny priorytet. W czasach ścisłych zasad tworzenia budżetu finansowanie badań było oczywiście na górze listy. Musiałem jednak dbać o to, by zachować ramy programu rakowego według projektu określonego przez ustawę nowotworową. Z tej perspektywy ważne było nie tylko wspieranie badań, ale też umożliwianie wdrożeń. Nie miałem wcale ochoty ograniczać innych elementów programu, takich jak budowa centrów onkologii i organizacja prób klinicznych, na rzecz grantów R01. Nie ma przecież żadnego pożytku z postępu, którego nie można zdyskontować w praktyce.

Narodowym Instytutom Zdrowia i instytucjom akademickim nie podobało się to. Uznawali to za wypaczenie procesu naukowego. Jak mantrę powtarzano, że za pieniądze nie da się kupić idei. Uniwersytetom też się to nie podobało. Cały system awansów naukowych opierał się na zdobywaniu grantów R01. Uniwersytety potrzebowały grantów, aby finansować swoją własną kadrę. Tak więc sprzeciwiali się jakimkolwiek zmianom, jakie mogłyby zajść w sposobie działania Narodowych Instytutów Zdrowia.

Miałem wielu krytyków, jednak okazało się, że kontrakty się sprawdzają. Podpisywano je w określonym celu, a dopinanie ich trwało krócej niż w przypadku grantów, które przyznawano poprzez inny system recenzji naukowych. Naukowcy pracujący na kontraktach mieli tyle samo swobody w wykonywaniu codziennych badań w ramach ogólnego schematu, co ci, którzy pracowali na grantach. Nikt w NCI nie mówił im, co mają robić.

NCI po raz pierwszy skorzystało z kontraktów (i to z dużym powodzeniem) przy programie poszukiwania leków, który w celu wynalezienia środków przeciwnowotworowych uruchomił Zubrod. W ramach Specjalnego Programu Wirusów Raka (SVCP) również korzystano z kontraktów. Tak jak wspomniałem wcześniej, Kongres ustanowił SVCP w 1964 roku pod naciskiem Mary Lasker, ponieważ naukowcy pod

mikroskopem elektronowym odnaleźli w tkance rakowej cząsteczki wirusopodobne.

Misją SVCP było wyszukiwanie wirusów powodujących raka i stworzenie możliwości szczepienia ludzi przeciwko nim. W 1980 roku stało się jasne, że to, co naukowcy brali za cząsteczki wirusa, było zniekształceniem obrazu wytworzonym przez mikroskop elektronowy. Pomimo to, w ramach SVCP dokonano wielu zdumiewających odkryć. Wirusy pomagały nam nawet w wojnie z rakiem. Pomogły nam w zidentyfikowaniu genów odpowiedzialnych za zdolność komórki rakowej do niekontrolowanego rozrostu i popełniania samobójstwa. Geny oraz ich produkty ściśle wyznaczyły nowy zakres celów w terapii onkologicznej. Były to badania zmieniające całkowicie postać rzeczy. Cały obszar biologii molekularnej zawdzięczał swoje istnienie tego rodzaju badaniom. Naukowcom, którzy swoje pierwsze badania prowadzili w ramach SVCP, przyznano ostatecznie sześć Nagród Nobla. Był to tylko jeden z powodów, dla których Narodowy Instytut Raka wykorzystywał kontrakty. Drugim było to, że możliwość kontraktowania czyniła NCI prawdziwie niezależną od reszty Narodowych Instytutów Zdrowia.

Nie znaczy to, że wszystkie kontrakty były słuszne; podejrzewałem, że niektóre muszą zostać zrewidowane i przypuszczalnie zakończone. Trwała wojna. Musieliśmy być sumienni, skoncentrowani, zdyscyplinowani, a przede wszystkim pełni wiary. Musieliśmy też starać się rozpowszechniać odkrycia, jakich dokonywaliśmy w ramach programów NCI.

W owym czasie ponad 20 proc. ponadmiliardowego budżetu NCI było zaangażowane w około tysiąc dwieście kontraktów badawczych. 65 proc. szło na granty R01. Reszta – na badania kliniczne i wewnętrzne programy NCI. Nie podobało mi się to, ale taki zastałem stan. Musiałem zrobić jak najlepszy użytek z owych 20 proc., jakimi NCI dysponowało w całości.

Jasno zapowiedziałem, że moim priorytetem jako dyrektora będzie przyjrzenie się każdemu kontraktowi i zadecydowanie o przedłużeniu, zakończeniu lub ograniczeniu go. Wytężona praca nad oceną trwała około sześciu tygodni. W końcu stało się jasne, że w ramach kontraktów wykonywano wiele pożytecznych badań, ale też mnóstwo pieniędzy otrzymały wpływowe osoby, które niekoniecznie robiły z tych sum dobry użytek.

Niektórzy prominentni pracownicy wewnętrzni NCI – czyli ci, którzy pracowali w siedzibie instytucji – uczynili kontrakty źródłem pieniędzy nie tylko dla własnych laboratoriów, ale również dla laboratoriów przyjaciół i współpracowników. Stworzywszy coś w rodzaju programu minigrantów, dzielili się pieniędzmi ze współpracownikami spoza NCI. Głównym podejrzanym był tu SVCP, w którym przeprowadzono wiele przełomowych badań.

Był to z początku proceder obronny. Mając na uwadze wrogość Narodowych Instytutów Zdrowia wobec metody kontraktowej finansowania badań, zarządzający programem kierownik gromadził najważniejszych naukowców wokół siebie i hojnie wynagradzał ich za współpracę.

Podejrzewałem, że gdzieś w tle tych kontraktów leżała idea, by – w przypadku chęci zakończenia programu lub cofnięcia zakontraktowanym naukowcom finansowania przez dyrektora NCI – sławni naukowcy mogli urządzić awanturę i publicznie zaatakować szefa Instytutu. Na liście płac znajdowało się wielu znanych badaczy, wiarygodnych właśnie z uwagi na ich szeroką sławę, którzy jako rzekomo bezstronni ludzie nauki, mogli takiemu administratorowi zarzucić wszystko: choćby, że nie rozumie i nie docenia wagi wykonywanych badań.

Gdy objąłem stanowisko szefa NCI, program SVCP przypominał państwo w państwie i generował nieuzasadnione finansowanie. A pieniądze te mogły przydać się gdzie indziej.

Jednym podpisem zamieniłem kontrakty badawcze SVCP na granty. Gdy nadszedł czas zakończenia pierwotnych kontraktów, badacze musieli złożyć podanie o grant, aby otrzymać finansowanie. Nie przeszkadzało to w niczym naukowcom, którzy dobrze radzili sobie w systemie oceny naukowej; było to uczciwe w stosunku do pozostałych badaczy, którzy wiedzieli, jak duże sumy idą na kontrakty badawcze i byli o nie zazdrośni. Co więcej jednak, dzięki temu ruchowi nie można już było krytykować NCI za opieranie się wyłącznie na kontraktach w celu przyspieszenia prac badawczych. Wartościowe kontrakty pozostały w mocy, a naukowcy realizujący je nie musieli obawiać się codziennej krytyki odnoszącej się do źródła finansowania. Mogli skupić się na merytorycznej części swej pracy. Dokonałem równie dramatycznych zmian w kilku innych miejscach w NCI, zbyt licznych, aby je tutaj opisywać. Kilka z nich było jednak szczególnie istotnych.

W historii badań nad rakiem zawsze istniało napięcie pomiędzy tymi, którzy chcieli leczyć raka, a tymi, którzy sądzili, że należy rakowi zapobiegać. Oczywiście ważne jest i jedno, i drugie. Kluczowym pytaniem było: na czym naukowcy powinni się skoncentrować?

Aktywiści wierzący w to, że za rozwój nowotworów odpowiadają w dużej mierze związki chemiczne obecne w środowisku, często głosili, że istnieje wielka konspiracja mająca na celu ukrycie dowodów. Kilku epidemiologów wprowadziło program badania substancji chemicznych, wyolbrzymiając zagrożenia wynikające z kontaktu ze środowiskowymi substancjami chemicznymi. Był to Narodowy Program Toksykologii (NTP); jego misja polegała na poszukiwaniu czynników kancerogennych poprzez badanie, czy dana substancja chemiczna wywołuje raka u myszy. Badanie jednej substancji zajmowało dwa lata i wymagało hodowania tysięcy gryzoni. A jako że co roku pojawia się około miliona nowych substancji chemicznych, przebadanie choćby i niedużego ich odsetka pod kątem wykazywania właściwości rakotwórczych nie jest możliwe. Doprowadziło to do stworzenia dość dziwnych protokołów badawczych, wedle których myszy miały przyjmować sto albo i tysiąckrotnie większe dawki od tych, jakie przyjmuje człowiek w ciągu całego swojego życia.

Tego rodzaju badania dawały często absurdalne wyniki. Przykładowo, zakazano spożywania słodziku zawierającego sacharynę, jako że aplikowany w gigantycznych dawkach wywoływał u myszy raka. Aby słodzik przyczynił się do rozwoju nowotworu również w organizmie ludzkim, człowiek musiałby przez całe życie codziennie wypijać dziesiątki butelek napojów słodzonych zawierających sacharynę. Po podaniu do wiadomości tych rewelacji pewna gazeta opublikowała rysunek satyryczny przedstawiający napuchłe myszy leżące obok sterty pustych puszek po napojach słodzonych.

Ponadto myszy są inne niż ludzie. Nie ma żadnej pewności, że substancje chemiczne, które są bezpieczne dla myszy, okażą się bezpieczne również dla człowieka – i na odwrót. A jednak na ów program – NTP – szło coraz więcej pieniędzy. Kiedy zostałem dyrektorem, jego budżet sięgał 50 milionów dolarów. Pracowało przy nim 80 ludzi. Narodowy Program Toksykologii blokował finansowanie na badania nad innymi rakotwórczymi czynnikami – dużo ważniejszymi – takimi jak palenie i dieta.

Ludzie kierujący programem musieli wiedzieć, że przyglądam się im, ponieważ jeden z pierwszych telefonów, jakie otrzymałem po objęciu nowego stanowiska, był od epidemiologa, który stał na czele NTP. Zapraszał mnie na kolację do swojej ulubionej restauracji serwującej dania na bazie organicznej żywności.

Kolacja jeszcze na dobre się nie rozpoczęła, a już zaczął mi grozić. „Odpowiadam za budżet NTP. Jeśli wejdziesz mi w drogę, wykończę Instytut Raka. Wszystkie podwyżki budżetowe pójdą do nas" – oznajmił, pochylając się nad talerzem.

Postanowiłem pozbyć się tego programu. Do Narodowych Instytutów Zdrowia (NIH) należała jeszcze inna jednostka – Narodowy Instytut Usług Zdrowia Publicznego ulokowany w Research Triangle Park w Karolinie Północnej. Kierował nim mój były mentor, Dave Rall. Byłem zdania, że miejsce NTP jest właśnie tam. Spotkałem się z Dave'em i Jimem Wyngaardenem, dyrektorem NIH, i powiedziałem im o moich planach. Byli w szoku. Nikt w Waszyngtonie nie pozbywał się programu z takim budżetem, a co dopiero z osiemdziesięcioma cenionymi badaczami. Mówiłem jednak poważnie, a Krajowa Rada Doradcza ds. Raka poparła moja koncepcję przenosin. NTP wkrótce przestało być moim problemem.

Kolejną kwestią, która nurtowała mnie w tamtym czasie, było opracowanie sprawniejszego sposobu rozpowszechniania wyników badań wśród lekarzy i pacjentów. Jaki będzie pożytek z pracy NCI, jeśli jej wyniki nie będą wykorzystywane w opiece nad chorymi, którym mogłoby to ocalić życie?

W sprawy ponownie włączyła się Mary Lasker.

Kiedy byłem ordynatorem oddziału onkologicznego, Mary zwykła przychodzić do mojego gabinetu z liczącym 30 cm długości wydrukiem komputerowym z biura CLINPROT (tak w rządzie mówiło się na „protokoły badań klinicznych"). Kto poszedł do CLINPROT i nacisnął guzik drukowania, ten musiał uciekać przed drukarką. Inaczej mógł utonąć w papierze. Urządzenia wypluwały bardzo szczegółowe i trudne do odszyfrowania listy wszystkich badań prowadzonych w NCI.

Wydruki CLINPROT były ciężką próbą dla najwytrwalszych analityków finansowych i kierowników programów w NCI. Wiedziałem jednak, że potrzebujemy skomputeryzowanego systemu informacji na temat raka, aby lekarze spoza Instytutu mogli wiedzieć, jakie badania obecnie się toczą i

czego mają dowieść. W owych czasach coraz powszechniej już używało się do pracy komputerów; a my dysponowaliśmy mocami obliczeniowymi, które naprawdę mogły pomóc nam w lepszym wykorzystywaniu wyników badań.

Planowanie nowego systemu informatycznego rozpoczęliśmy we wrześniu 1982 roku. Nazwaliśmy go PDQ, czyli Lekarska Baza Danych [*Physician Data Query*]. (Nie było wcale przypadkiem, że skrót PDQ można rozwinąć również jako *pretty damn quick*, czyli „cholernie szybki”.)

Prace nad PDQ powierzyłem specjalnemu zespołowi. Musieliśmy zebrać wszystkie informacje dotyczące prób klinicznych w bazie danych, która będzie łatwa w obsłudze. Postanowiliśmy również sporządzić najaktualniejsze protokoły opisujące każdy rodzaj raka i to, jak ów rak powinien być leczony. Poprosiliśmy o pomoc specjalistów z NCI i spoza niego. Wyznaczyliśmy sobie mniej niż dwa lata na ukończenie tego projektu.

Wkrótce napotkaliśmy barierę. Kiedy chcieliśmy podpisać kontrakt, który skoncentruje całą pracę w ręku jednego podmiotu, okazało się, że prawo wymaga, aby o wszelkie kontrakty rządowe konkurowano na wolnym rynku. Podpisywanie kontraktów z kolegami bez przygotowania przetargu może być przyczyną korupcji. Zatwierdzenie „pojedynczego wykonawcy” kontraktu okazało się drogą przez piekło. Wymagało to różnego rodzaju urzędowych pozwoleń, ale nawet gdy już udało nam się je pozyskać, przyglądano się nam z podejrzliwością. Prawda jest taka, że czasem trzeba tak robić. W tym przypadku, w 1982 roku, istniał tylko jeden podmiot, który posiadał oprogramowanie, ekrany dotykowe i był w stanie stworzyć PDQ wedle naszych potrzeb. W prawie ofert publicznych istniała klauzula pozwalająca na przyznanie kontraktu bez przetargu w sytuacji, gdy dany podmiot jest „jedynym dostarczycielem” danego rodzaju usług. Zamierzaliśmy z niej skorzystać.

Zwołałem spotkanie zespołu PDQ z przedstawicielem biura Margaret Heckler, sekretarz zdrowia i opieki społecznej, która nadzorowała zarówno NIH, jak i NCI. Był bezpośredni i szorstki. Nie zgodził się na powołanie się na wspomnianą klauzulę. Kiedy powiedziałem, że dyrektor NCI może z niej skorzystać, otworzył podręcznik opisujący ministerialne wytyczne i stwierdził, że mogę to zrobić tylko wtedy, gdy zamierzam ogłosić stan

wyjątkowy. Zamknął podręcznik z uśmieszkiem na twarzy, zadowolony, że udało mu się pokrzyżować nam plany.

Patrzyłem się na niego przez minutę i powiedziałem to, co zmuszony byłem rzec: „Ogłaszam stan wyjątkowy. Każdy dzień opóźnienia funkcjonowania systemu oznacza niepotrzebną śmierć kolejnych ludzi". W moim przekonaniu takie uzasadnienie było absolutnie wystarczające. Ów przedstawiciel Departamentu Zdrowia zdębiał i nie wydusił już więcej ani słowa. Następnego dnia przyszedł z gotowymi papierami do podpisu. Kilka tygodni później poszedłem na spotkanie z panią sekretarz w innej sprawie. Kierownik jej biura powitał mnie z uśmiechem. Powiedział, że nasz stan wyjątkowy był częstym tematem rozmów w biurze. Dodał też, że syn pracownika, który z nami rozmawiał, zmarł na białaczkę. Zacząłem się zastanawiać, czy jego syn nie został przypadkiem poddany jednej z nowych terapii na białaczkę dziecięcą. Nie poznałem nigdy szczegółów. Podpisaliśmy kontrakt i uzyskaliśmy natychmiastowy dostęp do oprogramowania i sprzętu, jakich potrzebowaliśmy.

Stanowisko dyrektora NCI, jeśli piastuje się je z należytą sumiennością, stanowi ogromne obciążenie. Od czasu do czasu wpadałem w lekką depresję. Kiedy ten stan stawał się moim udziałem, terapią były dla mnie regularne obchody na oddziałach onkologicznych. Po miesiącu poczucie sensu wracało. Moi przyjaciele sądzili, że zwariowałem. „Jak robienie obchodów na oddziale pełnym pacjentów chorych na raka może pomagać ci w depresji?" – pytali. „Czy nie powinno być na odwrót?". Nie w moim przypadku. Przypominało mi to, dlaczego robię to, co robię. Reformowanie Narodowego Instytutu Raka nie było ćwiczeniem biurokratycznym. Na szali było ludzkie życie.

Pewnego dnia 1984 roku zadzwonił do mnie Bernie Fisher, pionier badań nad rakiem piersi, pracownik Uniwersytetu Pittsburskiego. Kierował zespołem prowadzącym bardzo interesujące badanie, w ramach którego porównywano przeżywalność pacjentek po mastektomii z przeżywalnością po samej lumpektomii[6]. Okazało się, że odsetek przeżywalności w obu przypadkach jest taki sam. Był zmartwiony, ponieważ nie mógł opublikować wyników badania. Artykuł tkwił w procesie recenzenckim w piśmie „The New England Journal of Medicine" od dziewięciu miesięcy, a recenzenci jeszcze nie skończyli nad nim prac.

Każdy artykuł zgłaszany do najlepszych pism medycznych przechodzi proces recenzji naukowej, polegający na ocenie wartości naukowej tekstu, zanim zapadnie decyzja o publikacji. Proces ten może trwać miesiącami, ale dziewięć miesięcy to nadzwyczajnie długo – w szczególności jeśli mowa o badaniu, które mogło wpłynąć na sposób, w jaki leczy się raka. Artykuł zapowiadał w tej dziedzinie głębokie zmiany. Im dłużej wstrzymywano jego publikację, tym więcej kobiet niepotrzebnie przechodziło agresywną operację usunięcia raka piersi.

Badanie Berniego było kontrowersyjne, gdyż naruszało *status quo* chirurgów, którzy się w tych operacjach – radykalnych czy też totalnych mastektomiach – specjalizowali. Nie chcieli słyszeć o tym, że zabiegi te nie są konieczne. Właśnie z tego powodu Fisherowi trudno było w ogóle zebrać kobiety do badania. Chirurdzy odmawiali pomocy. Wspólnie z Berniem chodziliśmy do programów w telewizjach śniadaniowych, aby opowiadać o wynikach prac. Po każdym naszym wystąpieniu do badania było zgłaszanych coraz więcej pacjentek. A teraz publikację wyników badania – zmieniającego paradygmat leczenia nowotworów piersi – wstrzymywano prawdopodobnie z tego samego powodu: oporu wobec zmian. Bernie podejrzewał, że artykuł został celowo zamieciony pod dywan przez recenzentów, którzy nie chcieli dopuścić do tego, co zalecał autor.

Fisher nie wiedział, do kogo się zwrócić. „Czy możesz jakoś pomóc?” – zapytał mnie.

Znałem Buda Relmana, redaktora „The New England Journal of Medicine”, więc zadzwoniłem do niego. Zapytałem, dlaczego artykuł jest tak długo wstrzymywany. Czy Bernie słusznie podejrzewa, że bierze się to z oporu chirurgów i niechęci do pogodzenia się z wynikami. „Vince, to niemożliwe. Ale pozwól mi to sprawdzić” – powiedział Bud.

Pięć minut później oddzwonił. „Mój Boże, masz rację” – przyznał. Artykuł został przesłany do oceny pięciu chirurgom – pięciu, czyli trzem więcej niż potrzeba. Dwaj pierwsi, do których trafił, uznali, że nie powinien zostać opublikowany. Ich głównym zastrzeżeniem było to, że minęło zbyt mało czasu, aby wysnuwać wnioski, podczas gdy radykalna mastektomia dysponuje siedemdziesięciopięcioletnim rejestrem losów pacjentów. Recenzenci ci oskarżyli Fishera o pogwałcenie etyki zawodowej i przekonywali, że pacjentki powinny być poddawane zabiegom radykalnym aż do chwili, gdy pojawią się prawdziwe dowody na skuteczność innej

terapii. Sugerowali także, że zwykli chirurdzy dokonujący mastektomii radykalnych nie wykonywali dobrze swojej pracy, wskutek czego zabieg radykalny nie dawał lepszych rezultatów od operacji łagodniejszych.

Znałem te argumenty. Łatwo było je obalić przy odrobinie wysiłku.

Chirurdzy, którym wysłano artykuł do recenzji, byli znani w środowisku, więc redakcja „The New England Journal of Medicine" cały czas wysyłała go do kolejnych – z podobnym rezultatem. Takie były wpływy wybitnych chirurgów. Nie chodziło o wadliwą metodologię, ale o pieniądze; chirurdzy nie chcieli odebrać sobie prawa do wykonywania zabiegu, który był źródłem 90 proc. ich dochodów. Rachunek był prosty. Spotkałem się z bardzo podobną reakcją, kiedy stwierdziłem w jednym z moich wystąpień, że powinniśmy zaprzestać rutynowej radioterapii pooperacyjnej w leczeniu raka piersi. Podszedł do mnie pewien radioterapeuta i powiedział: „Co mam robić? Jedna trzecia opieki zdrowotnej w mojej klinice to radioterapia pooperacyjna. Jeśli zarzucimy ją, będę musiał zwolnić jednego z radioterapeutów". Oczywiście większość chirurgów i radioterapeutów nigdy nie przyznałaby się do tego, że sprzeciwiają się artykułowi Fishera dlatego, że jego publikacja zmniejszyłaby ich dochody. Zamiast tego podawali w wątpliwość jego merytorykę. Właśnie dlatego Relman i redaktorzy wysłali artykuł do trzech kolejnych recenzentów.

Wyjaśniłem Budowi, że moim zdaniem problemem jest opór ze strony chirurgów. Przypomniałem mu, ile tysięcy kobiet w Ameryce i na całym świecie pozbawia się możliwości łagodniejszej operacji tylko dlatego, że ślimaczy się proces recenzji naukowej w piśmie. Artykuł opublikowano sześć tygodni później.

Zachodziłem w głowę, jak często miały miejsce podobne sytuacje. Jeśli tak znakomity badacz jak Bernie Fisher miał kłopoty z upowszechnieniem swych odkryć, to co dopiero z ludźmi, którzy nie mieli kogo poprosić o wstawiennictwo? Stąd przyszedł mi do głowy pomysł wydawania w NCI alertów klinicznych. Postanowiłem, że będziemy publikowali dane z przełomowych badań od razu po tym, jak zostaną zrecenzowane i przyjęte do druku w piśmie naukowym.

Trzy lata później, w 1987 roku, nadarzyła się pierwsza możliwość wypróbowania tego pomysłu – przy okazji innego badania przeprowadzonego przez Berniego i jego zespół. Artykuł znów ugrzązł w procesie recenzenckim. Badanie dotyczyło zastosowania chemioterapii

pooperacyjnej u pacjentek chorych na raka, u których komórki nowotworowe nie przedostały się do węzłów chłonnych. Wykazało ono, że chemioterapia zwiększała przeżywalność pacjentek, u których guz miał średnicę większą niż 2 cm, a w ich węzłach chłonnych nie zaobserwowano zmian nowotworowych. Innymi słowy, pacjentki, które były uznawane za wyleczone i wypisywane do domów bez żadnej terapii uzupełniającej, miały gorsze wyniki niż te, które zostały poddane również chemioterapii. Podobnie jak w przypadku wcześniejszego badania Fishera, oznaczało to zmianę paradygmatu leczenia. Uznałem, że lekarze i opinia publiczna powinni o tym wiedzieć jak najprędzej. Do tej kategorii chorych zaliczało się bowiem około pięciu tysięcy Amerykanek, które każdego roku przechodziły operacje. Jeśli publikacja wyników badań się odwlecze, wiele z tych kobiet straci szansę na długotrwałą remisję, możliwą dzięki zastosowaniu chemioterapii pooperacyjnej.

Zadzwoniłem do Berniego, opowiedziałem mu o mojej koncepcji alertów klinicznych i zakomunikowałem, że chcę zastosować ją w przypadku jego badania. Nie był do tego przekonany, gdyż obawiał się, że to utrudni publikację badania. „The New England Journal of Medicine” ściśle trzymało się zasady niepublikowania wyników analiz, które ukazały się drukiem gdzieś wcześniej, choćby w prasie popularnonaukowej. Ponownie zadzwoniłem do Buda Relmana i spytałem, czy ogłoszenie alertu przed publikacją sprawi, że artykuł zostanie wstrzymany. „Jeśli zdaniem NCI jest to sprawa zdrowia publicznego, to nie” – odpowiedział.

Pierwszy alert kliniczny ogłosiliśmy w maju 1987 roku, na dwa tygodnie przed coroczną konferencją Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO). Dotarł do tysięcy lekarzy; także do tych wybierających się na konferencję. Niedługo po alercie wydaliśmy oświadczenie do prasy, by lekarze mogli dzielić się konkretnymi informacjami z pacjentkami pytającymi ich o tę terapię.

Nie miałem wątpliwości, że tak właśnie należy uczynić, jednak wielu onkologów nie podzielało mojego zdania. Kilku lekarzy dopadło mnie w samolocie do Atlanty na konferencję ASCO i korzystając z okazji przekazało mi, że popełniam błąd, nie czekając na publikację i zakończenie procesu recenzji naukowej, dzięki której czytelnicy i redakcja pisma mają pewność, że badanie zostało przeprowadzone prawidłowo, a dane potwierdzają wysnute przez badaczy wnioski. Inni żądali, abym wyjaśnił

swoje postępowanie. Poinformowałem, że do czasu publikacji artykułu, dane zostały sprawdzone przez setki pracowników NCI i innych instytucji, w których badanie się odbywało. Że ratowanie życia ludzkiego jest priorytetem. Prace finansowane są z pieniędzy podatników, a więc ci zasłużyli na to, by mieć do nich dostęp jak najwcześniej. W końcu ustawa „rakowa" została uchwalona dla dobra chorych.

Nie udało mi się przekonać krytyków, ale nie obchodziło mnie to. Nie potrzebowałem ich pozwolenia na wysyłanie alertów klinicznych i zamierzałem kontynuować swoje działania. Lata później Rand Corporation przeprowadziła badanie dotyczące stosowania pooperacyjnej chemioterapii u kobiet, w którym wskazano, że terapia ta nie tylko stała się powszechnie wykorzystywana, ale że doszło do znaczącego spadku śmiertelności u pacjentek cierpiących na raka piersi w tej grupie. Przyczyny tego pozytywnego trendu Rand upatrywał w alercie klinicznym NCI[7].

W połowie lat 80. zakończyłem reorganizację NCI, której celem było sprawienie, by instytucja stała się bliska ideałom autorów ustawy „rakowej". Choć wojna z rakiem nadal budziła kontrowersje, nie krytykowano już kierownictwa NCI. Sporo ludzi przewidywało – w tym biostatystycy Instytutu Raka, kierowani przez dr. Marvina Schneidermana – że umieralność na raka będzie rosła w sposób liniowy do roku 2000 i jeszcze dłużej. Przez lata spierałem się ze Schneidermanem o statystykę. Lubił przewidywać w sposób mechaniczny umieralność na wszystkie rodzaje nowotworów łącznie, co rzutowane do roku 2000 miało odwzorowanie w równomiernie wznoszącej się krzywej.

Kiedy byłem ordynatorem oddziału onkologicznego, sprzeciwiałem się temu, ponieważ szacunki te nie uwzględniały postępu, jakiego dokonywaliśmy, walcząc z rzadszymi nowotworami. Ostro się o to kłóciliśmy. Schneiderman miał koncepcję, że Kongresowi lepiej przekazywać złe wieści. Wówczas przeznaczy więcej środków na nasze badania. Byłem przeciwnego zdania i mówiłem to publicznie. Jednakże Rauscher, a potem Upton, nie prosili nigdy, by Schneiderman zmienił swoje postępowanie. Kiedy to ja zostałem dyrektorem NCI, jedną z pierwszych rzeczy, o jakie poprosiłem Schneidermana, była zmiana polityki w tym zakresie. Chciałem, by upubliczniać dane na temat umieralności w rozbiciu na różne rodzaje raka i przedziały wiekowe chorych. (Do 1990 roku odsetki śmiertelności zaczęły spadać i od tamtej pory tendencja ta się utrzymuje).

Wiedziałem, że zachodzą znaczące zmiany, jeśli chodzi o śmiertelność na nowotwory, dla których opracowaliśmy skuteczne narzędzia diagnozy i terapii. Byliśmy w stanie przewidywać wpływ programów zachęcających do zmiany sposobu odżywiania czy rzucenia palenia na zachorowalność na raka. Oczywiście, ciągle też odkrywaliśmy nowe leki chemioterapeutyczne i formułowaliśmy nowe protokoły.

Problemem wciąż było, że terapie nie nadążały za badaniami. Wielu ludzi, którzy mogli skorzystać z najnowszych wyników, nie mogło ich zdyskontować. Istniał wielki rozziew między tym, co można byłoby osiągnąć w świecie idealnym, oraz tym, co rzeczywiście udawało się zrobić. Przykładowo, wiele kobiet wciąż nie było poddawanych terapii adiuwantowej w leczeniu raka piersi. Postanowiliśmy więc w NCI wyznaczyć cele w obszarze popularyzowania wiedzy i rozpowszechniania nowych kuracji. Naszkicowaliśmy cele na rok 2000 w kategoriach profilaktyki, diagnozy i leczenia nowotworów. Byliśmy zdumieni tym, że powszechne zastosowanie tego, *co wiedzieliśmy, że działa*[8], może sprawić, iż odsetki umieralności spadną nawet o 50 proc.

Prostym przykładem na to, co można osiągnąć dzięki wyznaczaniu celów, są badania przesiewowe w kierunku raka piersi. W 1984 roku mammografię przechodziło jedynie 14 proc. kobiet, które się do niej kwalifikowały. Nasi eksperci orzekli, że dzięki intensywnemu popularyzowaniu jej, możliwe jest osiągnięcie pułapu 70 proc., a to miałoby policzalny wpływ na umieralność na raka piersi. Ze względu na rozdźwięk między badaniami przesiewowymi a zmianą odsetków śmiertelności musielibyśmy osiągnąć ten poziom do 1992 roku. Udało nam się to – badania przesiewowe doprowadziły do znaczącego spadku umieralności na raka piersi. Za tę prognozę spadły na mnie gromy. Byłem przekonany, że nasza praca opiera się na solidnych podstawach naukowych, lecz instytucje państwowe rzadko formułowały tak konkretne i sprawdzalne prognozy. Ktoś jednak musiał podjąć ryzyko.

NCI oczywiście nie miało kontroli nad tym, jakie powszechnie stosowano terapie. Mogliśmy po prostu przekonywać i liczyć na to, że zostaniemy wysłuchani ze względu na autorytet naukowy. Sformułowaliśmy dość ostrożną prognozę dotyczącą spadku odsetków śmiertelności o ok. 15 do 25 proc. dla wszystkich rodzajów raka. Opublikowaliśmy nasze przewidywania w wydanej przez NCI monografii

pod tytułem *Cancer Control Objectives for the Nation: 1985–2000* [pol. *Narodowe cele walki z rakiem na lata 1985–2000*][9]. Jak zwykle nie dowierzano nam. Nawet coś tak prostego jak dawanie wskazówek dotyczących diety stanowiło wyzwanie. Uważaliśmy, że jednym z najważniejszych działań w profilaktyce raka jelita grubego jest dostarczanie organizmowi odpowiedniej ilości błonnika. Aby wiedzę tę uczynić powszechną, przekonaliśmy firmę Kellogg Company[10], aby zamieściła informację o zaletach odpowiedniej diety i profilaktyce na tylnej stronie paczek płatków All-Bran, a także w reklamach telewizyjnych. Przeprowadziliśmy we współpracy z Kelloggiem dużą kampanię informacyjną, korzystając z budżetu reklamowego wartego 40 mln dolarów. Sami nie bylibyśmy w stanie wyłożyć tych pieniędzy.

Byłem zadowolony z powodzenia tego programu, aż nagle otrzymałem pilny telefon od Jima Wyngaardena, dyrektora Narodowych Instytutów Zdrowia. Poprosił, abym przyszedł do jego gabinetu. Przybiegłem do gmachu NIH i ujrzałem tam czterech pracowników FDA, w tym zastępcę komisarza, siedzących w kółku z ponurymi minami. Powiedzieli Jimowi, że Instytut Raka (a konkretnie ja) złamał przepisy, promując płatki przy okazji kampanii o zapobieganiu raka. Stwierdzili, że zamierzają usunąć z supermarketów wszystkie paczki płatków All-Bran Kellogga. Nadto, zastępca komisarza poklepał się po kieszeni na piersi i powiedział, że ma dla mnie specjalne pismo, jako do inicjatora tego projektu.

Była to poważna sprawa. Ów list zakazywał mi współpracy przy jakichkolwiek działaniach finansowanych przez FDA. Żądano w nim ode mnie, bym ustąpił ze stanowiska szefa NCI. Wyngaarden wyglądał na rozbawionego, podobnie Jay Freireich, gdy przysłuchiwał się jakiejś kłótni. Powiedział pracownikom FDA, że nie promowaliśmy żadnego produktu, a jedynie wykorzystaliśmy dany produkt dla celów popularyzowania wiedzy o raku. Nadto, że oddziały specjalne policji atakujące z polecenia FDA płatki śniadaniowe All-Bran w sklepach spożywczych wyglądałyby naprawdę głupio. Nie pomogłoby też im podanie do publicznej wiadomości, że FDA karze dyrektora NCI za promowanie profilaktyki antyrakowej. Ludzie z FDA wyszli, sprawiając wrażenie przybitych. Zastępca komisarza nie podał mi ostatecznie pisma, które spoczywało w kieszeni na jego piersi. Na szczęście na tym się skończyło.

W sierpniu 1988 roku Paul Marks, prezydent nowojorskiego centrum onkologii Memorial Sloan Kettering, zadzwonił do mnie, aby spytać, czy byłbym zainteresowany pracą u nich na stanowisku naczelnego lekarza. Całkowicie mnie zaskoczył. Rozpocząłem pracę w Narodowym Instytucie Raka z intencją pozostania tam dwa lata. Ostatecznie przepracowałem tam dwadzieścia sześć lat. Nigdy bym nie przypuszczał, że stoczę tyle bitew. Przez ostatnich piętnaście lat aż trzy miesiące w roku przygotowywałem się na zeznawanie przed Kongresem. Stałem się w tym całkiem dobry, ale już mnie to męczyło.

Coraz bardziej rozczarowywał mnie rząd. Kongres i prezydenci, pod którymi służyłem, w ogóle nie interesowali się wojną z rakiem. Rozumiałem oczywiście, dlaczego Mary chciała zaangażować w nią rząd, i wcale nie uważałem, aby tkwiła w błędzie. Niemniej, zmęczyła mnie polityka, która wkradła się do onkologii, kiedy politycy stali się częścią środowiska medycznego. A Mary, największy obrońca koncepcji wojny z rakiem, już nie była tą samą osobą, co kiedyś. W 1981 roku doznała wylewu. Choć wydobrzała, nie wróciła do formy. Nikt nie mógł jej zastąpić. W listopadzie miały odbyć się kolejne wybory prezydenckie, a gdyby wygrał kandydat Demokratów, to i tak wyrzucono by mnie z pracy. Niksonowska wojna z rakiem, tocząca się niemal od dwudziestu lat, otworzyła zupełnie nowe pola badań nad komórkami zdrowymi, jak i nowotworowymi. Kolejnych odkryć dokonywano w dwóch, naprzemiennie występujących falach: pojawiania się nowych technologii i wykorzystywania tychże do odkrywania tajemnic biologii rozwojowej – wewnętrznej budowy komórek. Techniki biologii molekularnej pozwoliły nam na rozbicie DNA i poszukiwania pojedynczych genów, w tym tych właśnie, które powodują raka. Korzystaliśmy z ogromnych funduszy na badania i udało nam się uchylić wieko czarnej skrzynki, jaką była komórka nowotworowa. Mogliśmy zajrzeć do jej wnętrza i obserwować, jak działają jej tryby.

Ze wszystkich sił starałem się jak najlepiej przewodzić w wojnie z rakiem. Pozbyłem się „gwardii pałacowej” i mianowałem nowych szefów pionów i ordynatorów. Zabezpieczyłem finansowanie badań, zreformowałem program prób klinicznych, nadałem nowy kierunek projektowi rozwoju centrów onkologii i starałem się rozpowszechniać wyniki naszych badań wśród lekarzy i opinii publicznej. Podejmowałem

trudne decyzje. Wojna z rakiem toczyła się tak, jak wymagała tego ustawa „rakowa”. Zakończyłem swoją pracę.

Myślałem nad tym, zastanawiając się, co odpowiedzieć Paulowi Marksowi z MSK. Nigdy nie interesowały mnie pieniądze, ale miałem już 53 lata, a państwowe uposażenia były bardzo niskie. Zacząłem myśleć o zmianie, abym mógł zabezpieczyć swoją emeryturę.

Wcześniej oferowano mi już różne stanowiska, jednak żadna z ofert nie była na tyle interesująca, bym poważnie o niej myślał. Ta sytuacja była inna. MSK był dużym ośrodkiem onkologicznym – punktem odniesienia dla innych centrów onkologii w kraju, a zarazem prawdopodobnie najsłynniejszym szpitalem onkologicznym na świecie. Spodobało mi się wyzwanie polegające na skoncentrowaniu się raczej na pojedynczej instytucji. A pensja, jaką oferował Marks, była cztery razy wyższa od tego, co zarabiałem na NCI.

Złożyłem swoją rezygnację na ręce prezydenta Reagana i innych urzędników związanych z NCI 15 sierpnia 1988 roku.

Ku mojemu zaskoczeniu, dyrektor NIH, ogłaszając moje odejście, powiedział: „Vince DeVita to najlepszy dyrektor instytutu w historii NIH”. Mając na uwadze to, jak często się spieraliśmy, był to wielki komplement.

1 września w randzie kontradmirała odszedłem z amerykańskiej publicznej służby zdrowia. Choć moja żona, Mary Kay, jest malarką, postanowiłem, że dla upamiętnienia mojej pracy w Instytucie zostanie wykonana tylko fotografia. Stoję na niej ze skrzyżowanymi ramionami na tle ośrodka klinicznego NIH, w którym przez tyle lat pracowałem. Jedynie bliscy mi ludzie znają ukryte znaczenie tego zdjęcia. Ponad moim lewym ramieniem widać okno pomieszczenia, w którym leczył się mój syn.

[1] Robert „Bob” Dole (ur. 1923) – jeden z najważniejszych członków amerykańskiej Partii Republikańskiej. W wyborach prezydenckich w 1976 roku – tych, które wygrał Jimmy Carter, który później mianował Vincenta T. DeVitę dyrektorem NCI – Dole był kandydatem przeciwnika Cartera, Geralda Forda, na wiceprezydenta. Polacy pamiętają Dole’a z kampanii prezydenckiej 1996 roku. Był wówczas kandydatem Republikanów na prezydenta USA. W wyborach zwyciężył jednak Bill Clinton – przyp. Kurhaus.

[2] Neumann J., Gup T.: Experimental Drugs: Death in the Search for Cures, „The Washington Post”, 18 października 1981, s. 1; Neumann J., Gup T.: Risk, Rivalry and Research – and Error, „The Washington Post”, 19 października 1981, s. A1; Neumann J., Gup T.: The World of Shattered Hopes, „The Washington Post”, 20 października 1981, s. 1.

[3] Chodzi o Edwarda Moore’a „Teda” Kennedy’ego (1932–2009) – znanego działacza Partii Demokratycznej, senatora ze stanu Massachusetts i przewodniczącego senackiej Komisji Zdrowia, Edukacji, Pracy i Emerytur. Ted Kennedy był bratem Johna F. Kennedy’ego – 35. prezydenta Stanów Zjednoczonych. W 2008 roku zdiagnozowano u niego raka – glejaka mózgu – przyp. Kurhaus.

[4] Betty Boop – amerykańska postać kreskówkowa stworzona w latach 30. i uznawana za tzw. *sekssymbol* – przyp. tłum.

[5] Gdy senator Kennedy zmarł, zadzwonił do mnie dziennikarz z „The Boston Globe”. Wyjaśnił mi, że senator był gorącym zwolennikiem wojny z rakiem i próbował zachęcić mnie do tego, bym powiedział coś na ten temat. Odpowiedziałem, że wedle moich informacji, senator nie zrobił nic, aby wesprzeć wojnę z rakiem poza wydaniem zgody na wycofanie swojego nazwiska z senackiego projektu ustawy, aby udobruchać prezydenta Nixona. Senator Kennedy był raczej sojusznikiem FDA i *de facto* był dla tej instytucji jednoosobowym „sądem” ostatniej instancji. Kiedy negocjowałem z FDA opracowanie ogólnego planu zatwierdzania leków antynowotworowych do obrotu, a w szczególności udostępniania nowych leków dla pacjentów chorych na raka, zanim zostaną oficjalnie dopuszczone na rynek, niezadowoleni pracownicy FDA regularnie dzwonili do gabinetu senatora, aby poskarżyć się na mnie. Senator Kennedy napominał mnie wówczas za atakowanie FDA. Kiedy zachorował na raka mózgu, pracownicy biura Kennedy’ego prosili mnie, i wielu moich współpracowników, o udostępnienie najnowszych środków badanych pod kątem działania antynowotworowego. Powiedziałem im wówczas o szczepionce, nad którą pracowało centrum onkologii na Uniwersytecie Duke’a. Nie była ona udostępniana zwykłym pacjentom. Nie wiem, czy dla senatora zdobyto ją, czy nie, ale środowisko medyczne było dość zaskoczone, gdy opuścił jeden z najlepszych szpitali w Bostonie i przeniósł się do centrum medycznego Uniwersytetu Duke’a.

[6] Lumpektomia to zabieg polegający na usunięciu guza z otaczającą go tkanką. Stosuje się go tylko w przypadku wczesnego stadium nowotworu. Zwykle towarzyszy jej radioterapia i chemioterapia. Mastektomia natomiast to znacznie poważniejsza operacja,

polegająca na usunięciu całego gruczołu piersiowego, a często też bliskich węzłów chłonnych – przyp. Kurhaus.

[7] Kister S. i in.: An Analysis of Predictor Variables for Adjuvant Treatment of Breast Cancer, „Cancer Chemotherapy and Pharmacology” 1979, nr 3, s. 147–158. Dostępny w Internecie: www.rand.org/pubs/externalpublications/EP19790001.html [dostęp: 30.06.2016].

[8] Badanie przesiewowe w kierunku wykrywania nowotworów nie są aż tak użyteczne, jak się powszechnie sądzi. Przez wiele lat nie dysponowaliśmy jednak niczym innym. Trudno jest także przekonywać, że wczesne wykrycie raka nie jest korzystne. Prawda jest taka, że niewiele badań porównujących grupę kontrolną z eksperymentalną dowodzi, iż wczesne wykrycie raka obniża śmiertelność. Przykładowo, w przypadku raka prostaty brak na to dowodów, w przypadku raka szyjki macicy dowody na to są bardzo słabe z racji spadku liczby zachorowań na ten nowotwór, natomiast w przypadku raka piersi u kobiet poniżej pięćdziesiątego roku życia – dowody są bardzo niejednoznaczne.

W przypadku raka piersi niektóre nieduże guzy są tak agresywne, że wczesne wycięcie ich nie wpływa na przeżywalność. Nie robi to żadnej różnicy niezależnie od częstości badań kontrolnych. Niektóre wcześnie wykryte guzy są na tyle łagodne, że nie doprowadzają do śmierci pacjentki, jednak obciążają ją diagnozą na całe życie. Zakłada się również, że badanie przesiewowe nie niesie z sobą żadnego ryzyka, ale jest to niezgodne z prawdą, gdyż pewne niepotrzebne procedury mogą mieć czasem śmiertelny finał.

Nadto, leczenie raka piersi szybko się ewoluuje. Ludzie wychwalający badania przesiewowe twierdzą, że zmniejszenie śmiertelności raka piersi ma źródło we wczesnym wykrywaniu choroby, ale nie jest to prawda. W dwóch trzecich spadek umieralności wynika ze skuteczności adiuwantowej terapii lekowej po operacji lub naświetlaniu. Doskonalenie terapii pociąga za sobą umniejszenie znaczenia badań przesiewowych, tak więc leczenie również powinno się zmieniać.

Niedawne rekomendacje przedstawione przez U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), aby między pięćdziesiątym a siedemdziesiątym czwartym rokiem życia ograniczyć mammografię do jednej na dwa lata, są odbiciem zmiany sposobu myślenia w tej kwestii. ACS natomiast rekomenduje coroczne badanie od czterdziestego roku życia, jednak w chwili, gdy niniejszą książkę kierowano do druku, ACS tworzyło właśnie zespół w celu zrewidowania własnych rekomendacji. Przypuszczam, że nowe rekomendacje będą takie, jakie dało USPSTF.

Żadna z tych rekomendacji oczywiście nie broni dokonywania mammografii dowolnie często w dowolnym wieku, jeśli pacjentka i jej lekarz uznają to za konieczne po rozważeniu wszystkich za i przeciw. Rekomendacje te oczywiście nie dotyczą pacjentek, u których ryzyko zachorowania na raka piersi jest zwiększone.

[9] Greenwald P., Sondik E. (red): Cancer Control Objectives for the Nation:1985–2000, „National Cancer Institute Monographs” 1986 nr 2.

[10] Kellogg Company – producent najpopularniejszych amerykańskich płatków śniadaniowych – przyp. Kurhaus.

Rozdział 8
SYNDROM FRANCES KELSEY

Opuszczając NCI, byłem dumny ze swoich starań o przekształcanie tej organizacji w zdolną do toczenia wojny z rakiem. Jedno mi się nie udało: nie zdołałem przekonać kierownictwa Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) do tego, aby zmieniła procedury zatwierdzania nowych leków antynowotworowych. To, co było słuszne w przypadku specyfiku na cukrzycę albo pigułki obniżającej cholesterol, nie sprawdzało się dla lekarstwa na raka. FDA, nie przyjmując tego do wiadomości, blokowała drogę naszym odkryciom. Pacjenci, którzy mogli zostać uratowani, umierali.

Należy wszelako przyznać, że FDA ma najtrudniejsze zadanie spośród wszystkich agencji państwowych. Cokolwiek zrobi, zawsze spada na nią lawina krytyki. Świat poza FDA dzieli się na dwie grupy. Pierwsza z nich składa się z prawników, lekarzy i działaczy, którzy przed dopuszczeniem żywności i leków do powszechnej konsumpcji i użytku chcą pieczołowicie zbadać je pod każdym możliwym względem, ażeby wyeliminować wszelkie potencjalne rodzaje ryzyka. Drugą grupę stanowią również prawnicy, lekarze i działacze, ale tacy, którzy uważają, że przepisy dotyczące wprowadzania nowych leków są nazbyt rygorystyczne, w związku z czym powinniśmy je złagodzić, aby szybciej można było udostępniać leki ratujące życie pacjentom. Wielu członków tej drugiej grupy sądzi również, że to, co ludzie jedzą, nie jest sprawą FDA.

Jeśli FDA szybko dopuszcza do obrotu nowy lek, pierwsza grupa jest wściekła. Jeśli FDA opóźnia zatwierdzenie medykamentu, szaleje grupa druga. Oczywiście obie grupy reagują przesadnie. Większość ludzi uznaje, że regulacje są ważne; nie chcemy wcale, aby rozwiązano FDA. Wszelako

chcemy, aby FDA nie przeszkadzała. Potrzebujemy pewnych przepisów, ale nie wszystkich, jakie obecnie obowiązują.

Oto przykład ilustrujący mój wywód: aspiryna, jeden z fantastycznych leków, we wczesnej fazie badań powodowała gruczolaka (mały, łagodny guz) w płucach myszy. Nic podobnego nie działo się u ludzi, ale gdyby aspirynę badano dzisiaj, obecność gruczolaka mogłaby wykluczyć ten specyfik z procesu zatwierdzenia leku. Aspiryna, podobnie jak wszystkie leki, rodzi pewne skutki uboczne, ale nie oznacza to, że powinniśmy jej zakazać.

FDA ściągnęła na siebie krytykę z powodu dążenia (skutecznego) do zwiększania kontroli nad życiem obywateli. 25 proc. każdego dolara, jaki wydajemy z Stanach Zjednoczonych, wydaje się na rzecz produktu badanego przez FDA. FDA sprawuje większą władzę i kontrolę nad naszym życiem, niż właściwie jakakolwiek inna agencja rządowa. I stale chce więcej.

W przypadku raka władza państwowej Agencji ds. Żywności i Leków sięga znacznie dalej poza zakres jej podstawowych obowiązków, polegających na dbaniu o bezpieczeństwo leczenia. Obecnie reguluje proces badań nad nowotworami i określa sposób praktykowania onkologii, do czego wcale nie została powołana i czego robić nie jest w stanie. W niniejszym rozdziale chcę opowiedzieć o tym, jak do tego doszło i co postanowiłem z tym zrobić.

W 2000 roku, niedługo po tym, jak George W. Bush został prezydentem [Stanów Zjednoczonych], Donald Evans, jego nowy sekretarz ds. handlu, zapytał, czy byłbym zainteresowany stanowiskiem komisarza państwowej Agencji ds. Żywności i Leków. Evans szukał nowego komisarza żywności i leków na prośbę prezydenta. Wahałem się. Wiedziałem, jak istotne jest, aby stanowisko to objęła osoba posiadająca otwarty umysł i doświadczenie z opracowywaniem leków. Niemniej, odmówiłem. Zdziwiło to sekretarza Evansa. Spodziewał się, że powiem, że się przynajmniej zastanowię. Jednakże ja gruntownie to przemyślałem. Komisarze ds. żywności i leków przychodzili i odchodzili, ale wydawało się, że żaden z nich nie ma większego wpływu na to, jak działa FDA.

Komisarz FDA musi przede wszystkim odważnie głosić swoje przekonania. Jeśli nie możesz zadowolić wszystkich, powinieneś przynajmniej próbować robić to, co uznajesz za słuszne. Większość tych

urzędników stara się dogodzić wszystkim. Są nazbyt ostrożni wobec interesów zasiedziałej kadry średniego szczebla w FDA. Biurokraci są w stanie złamać – i łamią – karierę komisarzom.

Kierownicy średniego szczebla w FDA mają generalnie taką samą mentalność: są zwolennikami zaostrzania przepisów. Ogólnie rzecz biorąc, uważają, że FDA powinno działać powoli. I zachować dużą ostrożność w dopuszczaniu leków do obrotu. Jeśli widzą, że dany komisarz nie podziela tej filozofii, ukradkiem biegną do Kongresu na skargę.

Ich mentorem do niedawna był świętej pamięci senator Ted Kennedy. Kiedy byłem w Narodowym Instytucie Raka, od czasu do czasu wzywano mnie do biura Kennedy'ego, najczęściej kiedy NCI ścierało się z FDA. Telefony od Larry'ego Horowitza, jego długoletniego pracownika, albo spotkania z samym Kennedym miały być dla mnie ostrzeżeniami, wysyłanymi zawsze, gdy publicznie atakowałem FDA za spowalnianie procesu opracowywania nowych leków. Jeśli pogoda była dobra, siadaliśmy na balkonie senackiego gabinetu Kennedy'ego. Przypatrywałem się swemu odbiciu w jego okularach przeciwsłonecznych, a on mówił, że krytykowanie Agencji jest mu niemiłe. Starałem się tłumaczyć, dlaczego to robię, ale on nie był zainteresowany słuchaniem mnie. Ja następnie kontynuowałem to, co moim zdaniem było najlepsze dla pacjentów chorych na raka, i dla NCI.

Komisarz FDA musi się też mierzyć z innymi wyzwaniami. Jako urzędnik nominowany przez prezydenta, nie tylko musi opierać się presji wywieranej na nim przez pracowników średniego szczebla w FDA, ale także mierzyć się z naciskiem ze strony Białego Domu, aby zatwierdzać lub odrzucać medykamenty, których dopuszczenie do obrotu jest decyzją polityczną – w szczególności chodzi o te związane z zapobieganiem ciąży. Tego rodzaju problemy też nie były mi potrzebne.

W czasie mojej kariery w NCI pracowałem z pięcioma różnymi komisarzami FDA. Pierwsi czterej byli w stanie utrzymać się na stanowisku po dwa lata. Żaden z nich nie pomógł NCI, żaden też nie wywarł dużego wpływu na to, jak działa Agencja.

Przepisy dotyczące jakości importowanej żywności i importowanych lekarstw istniały w Stanach Zjednoczonych od 1848 roku. Pierwszy zbiór praw ściśle dotyczących leków został uchwalony w 1906 roku, ale dopiero w 1927 roku ustanowiono Agencję ds. Żywności, Leków i Środków

Owadobójczych, czyli instytucję państwową zajmującą się oceną i zatwierdzaniem nowych medykamentów do obrotu. Od tamtej pory Agencja zyskała dla siebie największą władzę spośród wszystkich agencji rządowych, głównie dzięki szybkości reagowania na kryzysy nurtujące społeczeństwo (i w konsekwencji Kongres).

Pierwszy znaczący kryzys nastał w 1937 roku, kiedy 107 ludzi zmarło wskutek styczności z substancją chemiczną pokrewną środkowi zapobiegającemu zamarzaniu, glikolem dietylenowym, którego używano jako rozpuszczalnika w antybiotyku sporządzanym na bazie sulfanilamidu. Wówczas Kongres uchwalił w 1938 roku ustawę o żywności, lekarstwach i kosmetykach (U.S. Food, Drug, and Cosmetic Act), która nakładała na producentów żywności wymóg udowodnienia, że ich produkt może być używany przez ludzi. Było to bardzo słuszne posunięcie.

Ustawa z 1938 roku rozszerzyła również władzę FDA na rynek kosmetyków i urządzeń medycznych. Ani jedne, ani drugie nie miały nic wspólnego z aferą sulfanilamidową. Było to zawłaszczenie władzy. Pierwszy taki krok z wielu.

Kiedy Kongres uchwala ustawę, agencja odpowiedzialna za jej wykonanie musi opracować wytyczne określające, w jaki sposób spełni ona nakładane na nią wymogi. Po opublikowaniu wytycznych w Rejestrze Federalnym [Federal Register] agencja może rozpocząć pracę. Problem w tym, że wytyczne te są często jeszcze bardziej sztywne niż sama ustawa. Tak właśnie było w przypadku FDA po uchwaleniu ustawy w 1938 roku. W ciągu kilku następnych lat FDA znacznie rozszerzyła swoją władzę, wychodząc poza zakres, jaki wyznaczył jej Kongres. FDA stworzyło przepisy dotyczące klasyfikowania leków, wedle których pewne z nich mogły być kupowane tylko na receptę. Następnie Agencja poprosiła o władzę (i uzyskała ją) nad międzystanowym handlem lekami, kosmetykami i urządzeniami medycznymi. Wymogła także na producentach, aby we wnioskach o rejestrację leku podawali, w jakim celu należy go stosować.

To były fundamenty, które pozwoliły FDA objąć kontrolę nad potencjalnym niezatwierdzonym, pozarejestrowym obiegiem leków. W świetle obecnych przepisów jednak FDA może zatwierdzić dany lek dla jednego rodzaju raka, ale zabronić go dla innych rodzajów. Okazało się, że ma to ogromny wpływ na badania nad lekami onkologicznymi, prowadzone już po dopuszczeniu leku do użytku. Dlaczego? Zawsze dowiadujemy się

więcej o tym, jak działa nowy lek przeciwnowotworowy, dzięki badaniom wykonanym już po zatwierdzeniu tegoż leku. W okresie po dopuszczeniu leku do sprzedaży badacze często odkrywają, że dany specyfik działa na wiele sposobów. Tak opracowano terapie, które stosowano w białaczce, chorobie Hodgkina i raku piersi. Innowacyjni i doświadczeni naukowcy, którzy chcą zaproponować przeprowadzenie nowych badań, są na łasce FDA. Niewielu natomiast pracowników Agencji to lekarze z wykształcenia, nie mówiąc już o braku ich doświadczenia badawczego.

Nowe regulacje FDA były tak dalekosiężne i kontrowersyjne, że Agencja obawiała się, iż mogą zostać zaskarżone w sądzie i cofnięte. Tak więc jej kierownictwo nacisnęło na Kongres, aby regulacjom tym nadać moc ustawową. W 1951 roku Kongres znowelizował ustawę z 1938 roku właśnie w tym duchu.

FDA coraz mocniej wkraczała w życie amerykańskich obywateli. W 1959 roku, kiedy zbiory żurawiny zostały odwołane na trzy tygodnie przed Dniem Dziękczynienia z powodu zakażenia substancją chemiczną o nazwie aminotriazol, która jest środkiem chwastobójczym, FDA skorzystało ze swojego prawa do konfiskaty mienia. Agencja stała się pełnoprawnym organem ścigania. Komisarz FDA nosi dziś nawet odznakę niczym policjant. Uzmysławiałem sobie to wielokrotnie w latach późniejszych, kiedy komisarz Agencji Frank Young, rozsierdzony tym, że publicznie krytykowałem jego instytucję na spotkaniach Krajowej Rady Doradczej ds. Raka, wymachiwał swoją odznaką i przypominał mi, że ma uprawnienie do tymczasowego pozbawiania wolności. Nie do końca żartował.

Choć nie jestem fanem FDA, znam historię tej instytucji i rozumiem, dlaczego tak chętnie przygląda się ona badaniom i praktyce lekarskiej, oraz dlaczego nowe leki rejestruje z niebywałą ostrożnością. Co dziwne, przyczyny tej ostrożności tkwią w tym, co zwykle uznaje się za ogromny sukces FDA.

Historia ta zaczyna się w latach 60., kiedy to Agencja ds. Żywności i Leków otrzymała wniosek rejestrowy dotyczący leku talidomid. Miał on łagodzić objawy „choroby porannej”, czyli porannych nudności u kobiet w ciąży. Sprawa trafiła do Frances Kelsey, nowej urzędniczki FDA zajmującej się lekami. Kelsey była lekarką urodzoną w Kanadzie i miała doktorat z farmakologii. Zanim została zatrudniona przez FDA, pomagała Agencji w wykazaniu, że rozpuszczalnik użyty w sulfanilamidzie, glikol dietylenowy,

przyjmowany na zwykłe infekcje, poskutkował śmiercią 107 osób. Wskutek tych ustaleń Agencja zakazała stosowania go[1].

Kelsey bacznie przyglądała się talidomidowi. Substancja została już zatwierdzona w Kanadzie i dwudziestu krajach Europy oraz Afryki jako środek przeciwwymiotny i nasenny (łagodzi nudności i powoduje senność) pod nazwą handlową Kevadon. Jakiś inny pracownik pewnie zatwierdziłby lek, zakładając, że w wielu krajach proces weryfikacji był już wystarczająco szczegółowy, i że należy sprawdzić go jedynie powierzchownie. Kelsey jednak, przeczytawszy artykuł napisany przez angielskich naukowców, dowiedziała się, że ów chemiczny związek organiczny oddziałuje na układ nerwowy. Zażądała dalszych badań. Kiedy zatwierdzenie leku w USA opóźniano, prowadząc dalsze badania, w Europie rodziły się noworodki ze zniekształconymi kończynami. Deformacje szybko powiązano z talidomidem. W artykule opublikowanym na pierwszej stronie „The Washington Post” w 1962 roku Kelsey została nazwana bohaterką, która zapobiegła podobnym tragediom w Stanach Zjednoczonych. Prezydent Kennedy odznaczył ją medalem[2].

Rzeczywiście była to słuszna decyzja. Kobieta w ciąży powinna unikać przyjmowania jakichkolwiek leków, które nie są dla niej absolutnie konieczne, w szczególności nowych leków, których skutki uboczne nie są jeszcze dobrze znane, ponieważ szybko rosnące ciało płodu jest bardzo podatne na uszkodzenia. Nie wykonuje się rutynowo badań na ciężarnych samicach zwierząt, aby określić, czy lek uszkadza płód. Do większości badań klinicznych nie są włączane kobiety w ciąży (na szczęście). Jeśli kiedykolwiek zdarzyło się, że człowiek z FDA znalazł się w odpowiednim miejscu i czasie, stało się to właśnie wówczas. Do tamtej pory FDA podejmowała decyzję o zatwierdzeniu danego leku na podstawie tego, czy był uznawany za bezpieczny. Po sprawie z talidomidem Kongres dodał nowe kryterium do procesu zatwierdzania leków: rejestrowany medykament nie tylko musi być bezpieczny, ale także skuteczny. Opisywana sprawa nie dotyczyła jednak skuteczności leku. Chodziło w niej o bezpieczeństwo. Tak czy inaczej, Agencja ponownie rozszerzyła swoją władzę.

Wykazano, że talidomid jest skuteczny przeciwko „chorobie porannej” – właśnie z tego powodu został zaaprobowany w dwudziestu krajach świata. Prześliznął się przez proces weryfikacji, ponieważ defekt zauważony przez

Kelsey (którą kształcono do wyszukiwania tego rodzaju defektów), został przeoczony przez weryfikatorów w innych państwach. Choć ona sama zasłużyła na pochwały, przypadek ten nie powinien poskutkować tym, co nazwałem „syndromem Frances Kelsey".

Pracownicy FDA wyciągnęli z epizodu z talidomidem wniosek, że w oczach opinii publicznej słusznym sposobem postępowania jest odwlekanie rejestracji leku. Zatwierdzenie medykamentów może bowiem okazać się szkodliwe – nie tylko dla pacjentów, ale również dla kariery danego weryfikatora. W rezultacie FDA premiuje tych, którzy odrzucają leki, a nie rejestrują je. (Istnieje nawet przyznawana co roku nagroda imienia Frances Kelsey. Nie istnieje jednak żadna nagroda za szybkie dopuszczenie do użytku dobrego leku).

Tak powstał legion „Doktorów Nie", szczególnie chętnie odrzucających wnioski o rejestrację leków antynowotworowych. To bardzo zła okoliczność dla cierpiących na tę chorobę. Kolejną złą wieścią było to, że wedle poprawki Kefauvera-Harrisa[3] dotyczącej skuteczności leków i uchwalonej w 1962 roku, dowód na skuteczność leku miał pochodzić „ze stosownych i prawidłowo przeprowadzonych badań". Ustawa wspomina tylko o jednym historycznym punkcie odniesienia – o danych z wcześniejszych badań. Wbrew temu, co wielu ludzi może sądzić, poprawka nie nakładała obowiązku przeprowadzenia nowych randomizowanych badań klinicznych dotyczących danego medykamentu. Ten wymóg – często będący niepotrzebną przeszkodą we wczesnych badaniach nad lekami – został nałożony przez FDA, gdyż tak Agencja zinterpretowała regulacje. W ten sposób FDA po raz kolejny zwiększyła zakres swojej władzy.

Randomizowane badania kliniczne traktowane są dzisiaj z bezmyślnym nabożeństwem. Oczywiście są ważne, ale mogą być nieetyczne. Lekarze żywią czasem silne przekonania o skuteczności terapii porównywanych w randomizowanych próbach klinicznych – i bywa, że mają ku temu dobre powody. Jeśli są mocno przekonani o skuteczności jakiejś terapii – a podawanie placebo nic nie daje – obowiązkiem lekarza jest powiedzenie pacjentowi o tym. Niewielu lekarzy postępuje w ten sposób, mimo że powinni robić to wszyscy.

Ostatnio mieliśmy tego dobry przykład. W 2008 roku badano nowy lek znany jako PLX4032 na czerniaka z przerzutami, nowotwór przejawiający się jako złośliwe zmiany skórne. Rozległy czerniak był wówczas niemal

zawsze śmiertelny. Nie było żadnego skutecznego leku przeciwko temu nowotworowi, choć istniała pewna standardowa terapia oparta na specyfiku o nazwie dakarbazyna, zatwierdzonym przed laty przez Agencję. Każdy lekarz, który kiedykolwiek zajmował się pacjentami chorymi na czerniaka i leczył ich dakarbazyną, wie, że nie jest ona skuteczna.

PLX4032 natomiast dawał zdumiewające rezultaty. Był jednym z leków składających się na nową falę terapii celowanych; jak sięgam pamięcią, był pierwszym specyfikiem wywołującym pozytywną odpowiedź u pacjentów, którzy go przyjmowali. U większości chorych lek działał, a wielu z nich po przyjęciu go doznało całkowitej remisji. Był także bezpieczny w użyciu – dużo bezpieczniejszy niż dakarbazyna. Jeszcze nikomu nie udało się tego osiągnąć w przypadku czerniaka. Lek zwiększał oczekiwaną długość życia po zdiagnozowaniu choroby i zapewniał ludziom lepszą jakość życia dzięki mniej dokuczliwym skutkom ubocznym. Można się zastanawiać, dlaczego w ogóle dakarbazyna została zatwierdzona. Po pierwszych badaniach lek zapowiadał się nieźle, choć nie świetnie. Jako że nie było niczego innego, został zarejestrowany. Minęło już wystarczająco wiele lat stosowania go, aby można było stwierdzić, że jest on nieskuteczny. No chyba, że ktoś znajdzie w końcu sposób na podawanie go w efektywny sposób.

Pomimo obiecujących wyników PLX4032, w 2009 roku FDA zażądała, aby przedsiębiorstwo będące właścicielem leku przeprowadziło próbę kliniczną, w której jedna grupa pacjentów otrzymywałaby ten specyfik, a druga grupa – dakarbazynę. Było to absurdalne i nieetyczne. W artykule na temat leku, opublikowanym w „The New York Times”, niektórzy lekarze wyrażali związane z tym obawy, niemniej dali FDA przyzwolenie na działanie.

Mogę powiedzieć jedno: żaden onkolog, który zapadł na tę chorobę, albo którego członek rodziny cierpi na czerniaka, nie zgodziłby się na to, aby on sam albo bliska mu osoba zostali losowo przypisani do grupy z dakarbazyną. Ja na pewno nie.

Uczciwy lekarz musiałby powiedzieć swojemu pacjentowi tak: „Wedle mojej wiedzy, dakarbazyna właściwie nigdy nie działa i niesie poważne skutki uboczne, natomiast PLX4032 wywołuje znakomite odpowiedzi i powoduje jedynie minimalne działania niepożądane. Czy zgadzasz się na przyjmowanie dakarbazyny?”. Chyba wiem, jak brzmiałaby odpowiedź.

Dlaczego FDA tak postąpiło? Ponieważ według Agencji należało wykazać, że użycie PLX4032 zwiększa przeżywalność w porównaniu z dakarbazyną. To absurd. Musieliśmy przede wszystkim wiedzieć, jak osiągnąć długotrwałą odpowiedź organizmu na PLX4032. Mógłbym podać wiele sposobów na to, w jaki sposób to zbadać. Żaden z nich nie polegałby jednak na porównywaniu PLX4032 z dakarbazyną. Pacjenci powinni byli odmawiać uczestnictwa w grupie kontrolnej, a lekarze nie powinni byli w ogóle tego proponować. Moim zdaniem każda osoba chorująca na czerniaka z przerzutami, jeśli wyczerpały się wszystkie pozostałe opcje leczenia, powinna mieć dostęp do PLX4032.

Po dwóch latach międzynarodowego badania, w którym wzięło udział ponad tysiąc pacjentów, i które kosztowało ponad 100 milionów dolarów, wyniki nowego leku (obecnie nazywanego wemurafenib) były tak dobre, że badanie zostało przerwane. W sierpniu 2011 roku FDA zatwierdziło wemurafenib dla leczenia czerniaka z przerzutami. Ilu chorych straciło czas lub zmarło w tym czasie?

FDA nie chciało przyjąć do wiadomości ważnego faktu związanego z badaniami nad lekami onkologicznymi, stanowiącego wyjątkową okoliczność: pacjenci czekający na te specyfiki umierają. W tym sensie rak jest inny niż cukrzyca, nadciśnienie czy artretyzm, gdyż ludzie cierpiący na te choroby żyją tak długo, jak zdrowe osoby, albo prawie tyle samo. Nowe leki na te choroby muszą być bezpieczne, aby mogły być podawane pacjentom w całym okresie trwania ich życia.

Leki przeciwnowotworowe natomiast badane są na ludziach, którym pozostało średnio od 6 do 12 miesięcy życia, jak na przykład chorzy na czerniaka z przerzutami, o których wspomniałem wyżej. Muszą one zabić komórki nowotworowe albo zahamować ich wzrost w krótkim czasie, mierzonym w miesiącach, a nie latach. Badaniom nad rakiem towarzyszy pewna gwałtowność, jakiej próżno szukać w innych dziedzinach medycyny. Jeśli lek działa do pewnego stopnia, chorzy na dany rodzaj raka domagają się go, zanim opieszały proces weryfikacji dopuści medykament do powszechnego użytku. FDA nie chce tego zrozumieć.

Definicja skuteczności zależy od punktu widzenia, a obserwatorem w procesie weryfikowania leków jest często niedoświadczony, nadgorliwy i przepracowany pracownik FDA, którego dotknął syndrom Frances Kelsey.

Można było tego uniknąć. Autorzy ustawy „rakowej” byli świadomi potencjalnych problemów, jakie mogą wyniknąć z pracy Agencji, więc jej pierwszy senacki projekt zawierał klauzulę wyłączającą NCI i program opracowywania nowych leków spod kontroli FDA. Władza zatwierdzania nowych leków onkologicznych miała spoczywać w rękach ludzi z NCI, w którym programy opracowywania leków przeciwnowotworowych kierowane były przez doświadczonych onkologów. To wzbudziło taką konsternację wśród „regulatorów”, że pod naciskiem Teda Kennedy’ego, który firmował swoim nazwiskiem pierwotny projekt senacki ustawy „rakowej”, zawarto zgubny kompromis, wynegocjowany przez Benno Schmidta, kierownika komisji Yarborougha, która opracowała ustawę „rakową”, oraz „Pana Zdrowie”, parlamentarzystę Paula Rogersa z Florydy, kierownika podkomisji ds. zdrowia i środowiska w Izbie Reprezentantów. Ustawa między innymi potwierdzała relację pomiędzy NCI a FDA.

Jednakże to zwolennicy szybkiego zatwierdzania leków mieli rację. Oddanie NCI nadzoru nad wprowadzaniem do obrotu nowych leków być może nie byłoby rozwiązaniem idealnym, ale na pewno lepszym od tego, które obrano. Mogłoby ono posłużyć za wzór dla regulacji związanych z nowymi lekami z innych dziedzin medycyny.

Kiedy myślę dzisiaj o FDA, nie mogę nie wspomnieć o moim przyjacielu Lee, którego chorobę opisałem w pierwszym rozdziale. W 2008 roku, dwanaście lat po tym, jak zdiagnozowano u niego zaawansowanego raka prostaty, był już słabowity. Nie mieliśmy już żadnych opcji, jeśli chodzi o chemioterapię. Jednak w lipcu tamtego roku w piśmie „Journal of Clinical Oncology” pojawił się artykuł na temat abirateronu[4]. Abirateron blokował kluczowy enzym CYP17, który bierze udział w produkcji testosteronu. Bez testosteronu guz nie może rosnąć. Jest to jeden ze sposobów na leczenie raka prostaty. Pomyślałem, że lek może zadziałać w przypadku Lee.

Artykuł dotyczył fazy I badania, ale mimo tego autorom udało się osiągnąć u pacjentów imponujący odsetek pozytywnych odpowiedzi na lek. Od dziesięcioleci stosowaliśmy kastrację hormonalną, więc było mało prawdopodobne, aby czekały nas jakieś niespodzianki w zakresie skutków ubocznych. Jak być może pamiętacie, starałem się zdobyć lek dla Lee, ale nie udało się. W ramach nowej próby klinicznej rozpoczęto badanie skutków abirateronu u pacjentów, którzy nie byli tak odporni na hormony, jak ci we wcześniejszym badaniu. FDA nie zawnioskowała jednakże o to,

aby zapewnić leki osobom, których choroba była bardziej zaawansowana, takim pacjentom, jakim był właśnie Lee. Nikt nie mógł użyć medykamentu poza badaniem, jeśli nie chciał narazić się na duże problemy ze strony FDA oraz przedsiębiorstwa produkującego specyfik. Był to bardzo kłopotliwy stan rzeczy dla ludzi balansujących na krawędzi życia i śmierci, takich jak Lee – wciąż przy życiu, wciąż pragnących się leczyć i wciąż zdolnych do odpowiadania na terapię.

Choć wymaga to wypełniania mnóstwa papierów i pochłania dużo czasu, zawzięty lekarz czy pacjent może czasem zdobyć lek poprzez aplikowanie o udostępnienie testowanego jeszcze medykamentu [*Investigational New Drug*, *IND*], jeśli przedsiębiorstwo farmaceutyczne wyrazi na to zgodę, a FDA dopuści go do użytku. Z biegiem lat FDA coraz bardziej jednak usztywnia się w kwestii tego, jacy pacjenci mogą aplikować – i jakie leki udostępnia się tą drogą. Owe biurokratyczne kryteria są niestety wyżej cenione od doświadczeń praktykujących onkologów. Nowy lekarz Lee zaoferował, że postara się zdobyć abirateron przez aplikację IND, ale nie udało mu się.

Jak na ironię, najwięksi „gracze” w świecie onkologii – kliniczne grupy kooperatywne NCI oraz badacze w Amerykańskim Towarzystwie Onkologii Klinicznej, organizacji chwalącej się tym, że przemawia w imieniu pacjentów chorych na raka – również utrudnili dostęp do leków. Uzasadnili to tym, że wcześniejszy dostęp byłby szkodliwy dla programów prób klinicznych w NCI, zapewne dlatego, że pacjenci uzyskujący dostęp do nowego leku dzięki aplikacji IND, nie chcieliby brać udziału w próbach klinicznych. Chorzy, którzy potrzebują abirateronu i leków podobnych nie spełniają nawet kryteriów uczestnictwa w tychże próbach klinicznych. Tak więc chodziło tu ewidentnie o kontrolę, a nie o rozsądek.

W 2003 roku organizacja Sojusz Abigail na rzecz Szerszego Dostępu do Leków Eksperymentalnych [*Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs*] podała Agencję do sądu za odmowę udostępniania nowych leków pacjentom chorym na raka[5]. Sojusz Abigail swą nazwę wziął od imienia córki założyciela, Franka Burroughsa, która zmarła na raka głowy i szyi. Odmówiono jej dostępu do Erbituksu, leku, którym posługiwałem się, gdy byłem w zarządzie firmy ImClone; ów specyfik mógł co najmniej wydłużyć jej życie. Przedsiębiorstwo bardzo chciało udostępnić go bezpłatnie, uzasadniając, że prawo dostępu do leków wciąż

opracowywanych jest konstytucyjnym prawem pacjenta. Sojusz Abigail walczy o prawo chorych na raka do uzyskania dostępu do nowych leków onkologicznych. Walczą o słuszną sprawę, i to z dobrym wynikiem. Jak dotąd, niemal wszystkie leki, jakie Sojusz chciał uzyskać dla wcześniejszego użytku, FDA już zarejestrowała, choć oczywiście minęło kilka lat. Wykazano, że Erbitux daje znakomite wyniki w leczeniu nowotworów głowy i szyi, takich, na jaki zapadła Abigail. Lek został ostatecznie zatwierdzony przez FDA, ale dla Abigail stało się to zbyt późno.

W oskarżeniu Sojusz Abigail stwierdzał, że „śmiertelnie chory pacjent, niemogący poddać się żadnej zatwierdzonej terapii, ma prawo sam zdecydować, po konsultacji ze swoim lekarzem, czy przyjmować lek, który zdaniem FDA jest na tyle bezpieczny i obiecujący, że można przebadać go w próbie klinicznej z udziałem znacznej liczby ludzi".

Trzyosobowy skład sędziowski w sądzie apelacyjnym dystryktu Kolumbii rozpatrzył sprawę i wydał wyrok na korzyść Sojuszu w oparciu o piątą poprawkę do amerykańskiej konstytucji, która mówi o prawie do życia.

FDA wniosła o rozpatrzenie sprawy ponownie. Wówczas Sojusz Abigail skontaktował się ze mną i poprosił o napisanie *amicus curiae* (czyli list „przyjaciela sądu"[6]) wyrażającego poparcie dla ich sprawy. Odmówiłem, ponieważ pisałem wówczas co miesiąc wstępniaki do pisma „Nature Reviews Clinical Oncology", które często dotyczyły spraw związanych z FDA. Czasem krytykowałem Agencję, a czasem ją chwaliłem. Wiedziałem, że w FDA czytali moje artykuły, ponieważ za każdym razem, gdy napisałem o nich coś miłego, komisarz Andy Eschenbach przysyłał mi e-maila z podziękowaniami. Uznałem, że muszę być neutralny, choć powiedziałem Burroughsowi, że popieram dążenia jego organizacji.

Był to mój błąd. Napisać *amicus curiae* zgodziło się Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Niestety, z poparciem dla FDA. W piśmie stwierdzano, że ułatwienie dostępu do leków, nad którymi wciąż trwają badania, negatywnie wpłynie na program prób klinicznych w NCI. Jednocześnie nie podano żadnych danych na poparcie tego stanowiska, podczas gdy istnieje szereg dowodów na to, że argument ten (często podawany przez ludzi nauki) jest sporny.

W marcu 2007 roku sąd apelacyjny w dystrykcie Kolumbii stanął po stronie FDA w głosowaniu *en banc* stosunkiem 8–2 (wyrażenie *en banc*

oznacza, że tym razem sąd zajął się sprawą w pełnym składzie). *Amicus curiae* napisany przez organizację głoszącą, iż przemawia w imieniu pacjentów chorych na raka, odmienił bieg sprawy. Sojusz Abigail odwołał się do Sądu Najwyższego, ale w styczniu 2008 roku Sąd Najwyższy odmówił zajęcia się sprawą i utrzymał w mocy wyrok sądu niższej instancji.

Nie byłem szczególnie zaskoczony, ponieważ z podobnymi sprawami stykałem się już wcześniej.

W późnych latach 70., kiedy byłem ordynatorem oddziału onkologicznego w NCI, udało nam się rozwiązać ten problem; udostępnialiśmy nowe, potencjalnie skuteczne leki na raka pod okiem NCI, jeśli w badaniach klinicznych miały dobre wyniki. FDA nie podobało się to. Kierownik grupy zajmującej się lekami na raka, człowiek o nazwisku R.S.K. Young, próbował położyć temu kres – a przy okazji również zablokować cały dział zajmujący się opracowywaniem nowych leków onkologicznych.

Przełożony Younga, dr Richard Crout, kierownik Wydziału Leków, był nam przychylny, ale czuł się skrępowany związkiem swojej instytucji z Kongresem – a w szczególności z patronem FDA, Tedem Kennedym – w związku z czym bał się okazać łagodność wobec działań dotyczących leków na raka, na wypadek gdyby Kennedy dowiedział się, co robimy. Słaby zarząd FDA był źródłem moich frustracji. Pojedynczy kierownik średniego szczebla w FDA był w stanie zahamować program rozwoju leków na raka.

Jak na ironię, brałem udział w kształceniu Younga. Pojawił się w NCI jako pracownik kliniczny we wczesnych latach 70., kiedy byłem jeszcze szefem oddziału guzów litych. Był to Amerykanin chińskiego pochodzenia, dobrze wyglądał, miał smoliście czarne włosy, był cichy i poważny. Magisterium i doktorat z farmakologii otrzymał na Uniwersytecie Yale, więc miał niezłe CV. Był na tyle dobrym lekarzem i na tyle bystrym badaczem, że zaproponowałem mu pracę w laboratorium. Starałem się go skusić możliwością pracy na bardzo pożądanym stanowisku starszego badacza. Bardzo mocno angażowaliśmy się w badania nad terapiami lekowymi dla chłoniaków, a o takim stanowisku marzyło wielu. Young wolał jednak pracować z Robertem Gallo w Laboratorium Biologii Komórek Guzów, które również było miejscem ekscytującym. A przynajmniej powinno było być.

Gallo wymyślił badanie diagnostyczne na obecność wirusa AIDS, które ocaliło życie wielu ludziom. Jest także współodkrywcą wirusa powodującego AIDS. Odkrył czynnik wzrostu limfocytów T, później nazwany interleukiną 2, będący bardzo ważnym składnikiem programów immunoterapeutycznych opracowywanych przez Steve'a Rosenberga. W czasach, które opisuję, nie wiedziano jeszcze o AIDS, ale Gallo, błyskotliwy, ujmujący i rozchwiany naukowiec, kierował programem laboratoryjnym mającym na celu zidentyfikowanie wirusów mogących powodować raka. Młodzi lekarze bardzo chcieli z nim pracować.

Niedługo po tym, jak Young trafił do niego, Gallo zadzwonił do mnie i spytał: „Vince, co jest z tym gościem?". Najwyraźniej dał Youngowi okazję do pracy nad ciekawym problemem naukowym związanym z nowym wirusem powodującym raka, ale Young wolał zarządzać licznymi kontraktami badawczymi Boba. Była to praca administracyjna, nie naukowa. Naukowcy zwykle unikają takich czynności jak ognia. Young odmówił także Bobowi, gdy ten zaproponował mu pozostanie w NCI na trzeci rok. Przyjął już bowiem propozycję pracy w FDA na stanowisku weryfikatora leków. Byłem zdumiony. Taki wybór był rzeczą niebywałą dla osoby znakomicie wykształconej, jaką był R.S.K. Young. Zadzwoniłem do niego jeszcze raz i zaproponowałem stanowisko u nas, ale również odmówił. Odszedł do FDA.

Zapomniałem o nim. Jednak po pięciu latach pojawił się u nas znowu, tym razem jako kierownik grupy zajmującej się w FDA lekami onkologicznymi, czyli działu odpowiedzialnego za proces weryfikacji i rejestracji leków na raka. W praktyce całkowicie uniemożliwił nam działanie. Powiedział mi, że nie wierzy w użyteczność leków na raka i że zamierza zablokować prace nad nimi. W tamtym czasie nagłośniłem sprawę w radzie naukowej oddziału onkologicznego. Zaprosiłem Younga na zebranie rady, aby mógł wyłożyć swoje stanowisko. Zgodnie z prawem spotkania były otwarte dla osób postronnych, pojawiali się na nich dziennikarze. Wystąpienie Younga zostało opisane w prasie i wzbudziło spore poruszenie.

Powiedział radzie to, co wcześniej mnie, a następnie wziął do ręki gruby egzemplarz Kodeksu Regulacji Federalnych, który przyniósł ze sobą, zamachał nim w powietrzu i powiedział członkom rady: „To jest biblia! To

jest biblia!”. Wydawało się, że podobnie jak większość jego współpracowników, Young miał obsesję na punkcie regulacji FDA.

Jak podano w „The Cancer Letter” 14 listopada 1975 roku, już po spotkaniu rady, Young przyznał, że opóźnienia w rejestracji leków przeciwnowotworowych wynikają raczej z przyczyn formalnych niż merytorycznych. Powiedział, że decyzję o narzuceniu wcześniej przeoczonych regulacji podjęto po niedawnej fali oskarżeń wobec agencji o to, że zatwierdziła pewne leki w wyniku zaniedbań (lub czegoś znacznie gorszego). Young wspomniał też o skandalu, który wybuchł, gdy wydało się, że armii pozwolono prowadzić badania nad LSD; nawiązał również do krytyki, jaką wygłaszano na przesłuchaniach kierowanych przez senatora Edwarda Kennedy’ego w podkomisji ds. zdrowia. Nie trzymało się to kupy. LSD nie miało nic wspólnego z lekami onkologicznymi dla umierających ludzi. Zachodziliśmy w głowę, co skłoniło Younga do takiego postępowania. Był to bystry człowiek, potrafił grać na pianinie, a wieczorami pisał magisterium z prawa. Mam wrażenie, że jego zachowaniem kierowała nerwica natręctw. Forsował przepisy, nawet jeśli przeczyły one logice. Nie byliśmy w stanie wpłynąć na niego w żaden sposób.

Zwracałem się w jego sprawie do komisarza FDA, ale bez skutku. Poszedłem również do kierownika Biura Leków FDA, Dicka Crouta. W ciągu kolejnych tygodni podczas wielu spotkań staraliśmy się znaleźć jakiś sposób na obejście decyzji Younga. Rozwiązaniem okazało się opracowanie dalekosiężnego planu badań nad lekami na raka, który po miesiącach prac przedstawiliśmy personelowi Biura Leków do zatwierdzenia. Plan precyzował, jak zamierzamy obchodzić się z lekami na raka, między innymi jak zamierzamy udostępniać je potrzebującym pacjentom.

Young nie ustępował i dalej blokował dopuszczanie nowych leków onkologicznych do użytku. Rzucał nam kłody pod nogi, np. przez hamowanie na trzy lata procesu rejestracji cisplatyny – choć każdy onkolog w kraju wiedział już, że jest ona bardzo skuteczna, szczególnie w leczeniu raka jąder. Dokonał tego, zeznając przed Komisją Doradczą ds. Leków Onkologicznych (*Oncologic Drugs Advisory Committee*, *ODAC*) – jako „zatroskany obywatel”. Nie podobało mu się, że w większości badań wykorzystywaliśmy cisplatynę w kombinacji z innymi lekami. Doświadczeni badacze, podążając za intuicją, opuszczali etap podawania

specyfiku pojedynczo. Od razu badali kombinację leków, wiedząc, że wywołuje to najlepszy efekt (wykazaliśmy to już w przypadku wielu innych leków antynowotworowych). Obawiając się, że FDA zaaprobuje takie postępowanie, Young zeznawał przed ODAC przeciwko stanowisku własnego pracodawcy. (W niedawnej rozmowie powiedział mi, że gdyby zeznawał jako pracownik FDA, musiałby poprzeć stanowisko agencji).

Young chciał mieć dane na temat stosowania w terapii raka jądra samej cisplatyny. Chciał też, by przeprowadzono randomizowaną próbę kliniczną, w której porówna się ją z innymi kuracjami. Wymagał tego Kodeks Regulacji Federalnych, jego biblia. Dane z naszych badań nad białaczką dziecięcą i chorobą Hodgkina wskazywały, że leczenie raka wymaga jednoczesnego stosowania kilku medykamentów. Robienie tego, co chciał Young – leczenie pojedynczym lekiem, cisplatyną – oznaczało narażanie życia i zdrowia tych ludzi. (Kiedy cisplatynę w końcu zatwierdzono, lek był elementem kombinacyjnej terapii chemioterapeutycznej Lance'a Armstronga[7], który miał bardzo zaawansowanego raka jąder z przerzutami do płuc, a nawet mózgu.). Właśnie wtedy moi pracownicy zaczęli na R.S.K. Younga mówić „Risky" Young. Brak możliwości użycia cisplatyny w połączeniu z innymi lekami na raka jąder powodował, że chorzy umierali.

W mojej ocenie działania Younga były początkiem procederu wtrącania się FDA w badania i sposób uprawiania medycyny. Young był wzorem dla Richarda Pazdura. Obaj byli ulepieni z tej samej gliny. A może powietrze krążące po gmachu FDA zawiera w sobie jakiś proregulacyjny gaz.

Kilka lat później firma Bristol-Myers Squibb zapytała, czy poparłbym wydłużenie patentu na cisplatynę na trzy lata w ramach rekompensaty za nieusprawiedliwioną zwłokę w zatwierdzeniu leku. Zgodziłem się i razem z moim byłym zastępcą z okresu, gdy byłem ordynatorem oddziału onkologicznego, Stevem Carterem, który teraz był wiceprezydentem nadzorującym pion rozwoju leków w Bristol-Myers Squibb, spotkałem się z Margaret Heckler, sekretarz ds. Zdrowia i Opieki Społecznej w rządzie Reagana, oraz z Edem Brandtem, jej zastępcą, aby omówić tę sprawę. Heckler zgodziła się na naszą prośbę o trzyletnie przedłużenie patentu. W zamian Bristol-Myers Squibb corocznie miało wesprzeć badania nad rakiem w NCI kwotą 30 milionów dolarów. Cisplatyna stała się jednym z najskuteczniejszych leków na raka, jakie kiedykolwiek się pojawiły. Wymyślono również kilka innych medykamentów na bazie związków

platyny – jeden z nich został wykorzystany z dobrym skutkiem w leczeniu mojego przyjaciela Lee.

Mieliśmy okres względnego pokoju z FDA, kiedy, po chwili sprawowania obowiązków dyrektora przez Jere'a Goyana, w 1981 roku komisarzem FDA został Arthur Hull Hayes. Kilka tygodni po tym, jak objął to stanowisko, wniosłem o odsunięcie Younga od jakiegokolwiek uczestnictwa w opracowywaniu leków na raka. Hayes przeniósł Younga do sekcji leków na serce. Niestety, Hayes wytrwał na stanowisku jedynie dwa lata. Skonfliktował się z długoletnimi pracownikami FDA.

Sformułowany przez nas dalekosiężny plan odnosił się do kwestii ograniczonego dostępu do medykamentów poprzez umieszczanie leków eksperymentalnych w jednej z trzech kategorii nazwanych Grupami A, B oraz C.

Zgodnie z przepisami FDA, leki z Grup A oraz B były udostępniane jedynie badaczom prowadzącym próby kliniczne we wczesnych fazach: pierwszej i drugiej. Jednakże, jeśli jakiś specyfik z tych dwóch grup miał dobre wyniki w co najmniej dwóch próbach klinicznych, trafiał do trzeciej kategorii, Grupy C, gdzie niezależnie od etapu badań mógł zostać udostępniony cierpiącym na ten rodzaj raka, przeciwko któremu lek był skuteczny.

System ten stał się znany pod nazwą systemu dystrybucyjnego leków grupy C. Każdy lekarz, który wypełnił formularz 1572 (jednostronicowy dokument, dzięki któremu FDA wiedziała, czym zajmują się badacze), mógł zdobyć lek dla pojedynczego pacjenta, jeśli w jego przekonaniu mógł on być skuteczny.

Decyzję o przypisaniu danego leku do Grupy C podejmowali lekarze z NCI, a decyzję o tym, czy może on być korzystny dla danej osoby – lekarz prowadzący chorego, nie zaś biurokrata z FDA. NCI brało na siebie odpowiedzialność za nabywanie, kontrolowanie i dystrybuowanie leków do lekarzy i pacjentów; robota papierkowa została ograniczona do minimum (lekarz musiał jedynie raportować na temat poważnych skutków ubocznych).

Personel FDA, a w szczególności Young, nie lubił tego systemu, ale musiał go zaakceptować. A system działał. W okresie jego funkcjonowania ponad 20 leków onkologicznych przypisano do Grupy C i udostępniono chorym na raka, którzy ich potrzebowali. Przedsiębiorstwa farmaceutyczne

chętnie udostępniały te specyfiki za darmo, gdyż przypisanie ich do Grupy C przez NCI postrzegały jako krok na drodze do rejestracji leku. Lekarzom dawało to możliwość stosowania nowych terapii.

Program badań klinicznych na NCI na tym nie ucierpiał. Wiem o tym, ponieważ nim kierowałem. Kliniczne grupy kooperatywne rekrutowały do badań klinicznych więcej, a nie mniej pacjentów. Rosnąca świadomość skuteczności leków onkologicznych sprawiała, że pacjenci chętnie do tych grup przystępowali.

Nic jednak nie zawodzi tak, jak powodzenie. System dystrybucji leków NCI nie został skodyfikowany i uchwalony przez FDA w charakterze przepisów federalnych; nie został też zatwierdzony przez Kongres. Gdy kończyłem swoją pracę na stanowisku dyrektora NCI w 1987 roku, FDA jednostronnie zawiesiła program Grupy C w NCI. Uchwalono wówczas przepisy regulujące terapie IND w odpowiedzi na żądania dostępu do nowych leków formułowane przez pacjentów chorych na AIDS (Kongres ponownie zadziałał na prośbę FDA). Terapie IND stanowiły w istocie indywidualne protokoły, pozwalające chorym na AIDS zyskać dostęp do leków. Miały dopiero zostać zatwierdzone przez FDA. Zamiast w stosunku do pacjentów z AIDS zastosować opracowany przez NDI mechanizm Grupy C, Agencja ds. Żywności i Leków wrzuciła pacjentów z rakiem i pacjentów z AIDS do jednej kategorii. System NCI został zarzucony na rzecz nowego systemu IND.

Jak na ironię, system IND w przypadku cierpiących na AIDS zdawał egzamin. W tamtym czasie leków na tę chorobę było tak mało, że jedna terapia mogła być rozwijana (i stosowana) w wielu ośrodkach medycznych w całym kraju. Dla osób chorych na raka, chorujących na setki różnych rodzajów nowotworów i mających jeszcze więcej leków do wyboru, terapia według systemu IND okazała klęską. W sposób znaczny ograniczyła dostęp do leków onkologicznych. Ten stan rzeczy utrzymuje się zresztą do dzisiaj.

System udostępniania medykamenów pozostających w fazie testów [IND] został zmodyfikowany również przez ustawę z 1997 roku modernizującą FDA. To na pracowników Agencji – nie na pracowników NCI i onkologów – ustawa nakładała obowiązek weryfikowania nowych leków, o których udostępnienie wnosili pacjenci, pod kątem ich bezpieczeństwa i skuteczności dla danego człowieka (którego nigdy oczywiście nie widzieli na oczy). Od tej pory prawo nakazywało FDA

sprawdzanie również tego, czy udostępnienie choremu leku nie wpłynie negatywnie na próby kliniczne. Takie rozwiązanie oczywiście tylko utrwaliło pewien mit. Nie da się przecież tego ustalić inaczej, jak pytając o to osoby przeprowadzające próby kliniczne. Ci, którzy je prowadzą, zwykle odpowiadają, że owszem, udostępnienie leku zaburzy np. proces rekrutacji do badania – w ten sposób bronią własnego podwórka.

Ustawa modernizująca FDA nakazywała również, aby podmiot występujący z wnioskiem o udostępnienie leku [sponsor], który miał zostać użyty w ramach systemu IND, podawał wszystkie informacje konieczne dla spełnienia wymogów FDA IND. Żaden lekarz nie dysponuje takim czasem ani zasobami, aby opracowywać w szczegółach terapie innowacyjnymi lekami.

Lekarz Lee nawet próbował, jednak zniechęcił go fakt, że mogło to wywrzeć niekorzystny wpływ na trwające wówczas próby kliniczne na abirateronie.

Mniej więcej w tym czasie przedłożyliśmy nasz plan dalekosiężny Biuru Leków z FDA i wtedy też FDA ustanowiła Komisję Doradczą ds. Leków Onkologicznych (ODAC). Była to ta komisja, z którą rozmawiał Young, gdy chciał zablokować cisplatynę. Pierwsze jej posiedzenie zwołano na wrzesień 1978 roku (kiedy komisarzem FDA był Don Kennedy), po części po to, by odnieść się do zarzutu, jaki NCI formułował pod adresem FDA: że Agencja nie ma wystarczającego doświadczenia z lekami onkologicznymi, by samodzielnie podejmować decyzje w tej kwestii.

ODAC jest ciałem czysto doradczym. Nie ma realnej władzy, nie może nawet wymagać od FDA, aby pytano ją o rekomendację przy rejestrowaniu danego leku. Nie było z niej więc żadnego pożytku. Komisje nigdy nie zastąpią doświadczenia.

Zadaniem ODAC jest między innymi ocena wybranych zastosowań danego (nowego) medykamentu, a także statusu starych leków, których usunięcie z rynku FDA może rozważać. Jednakże oceny ODAC dotyczą wyłącznie tych specyfików, które podsunie do FDA do zaopiniowania. Chociaż skład tej komisji w ciągu lat się zmieniał, jej członków wybiera komisarz FDA lub wskazany przezeń człowiek. Członkiem Komisji może być również osoba techniczna zarekomendowana przez organizacje konsumenckie, a od niedawna członkostwo bez prawa głosu przyznaje się również przedstawicielowi branży przemysłowej. Jednakże FDA obsadza

ODAC tyloma ludźmi reprezentującymi jej interesy, iloma chce. W ODAC nie ma ludzi odnoszących się wobec FDA krytycznie. Wielokrotnie zgłaszany był do Komisji – przez pojedyncze osoby oraz organizacje. W FDA zdają sobie sprawę, że jawne odrzucenie tej kandydatury wzbudziłoby protesty, więc skrywa ją pod korcem. Jednocześnie Freireich nigdy nie został wybrany do ODAC.

ODAC obraduje jedynie cztery razy do roku. Spotkania odbywają się na podstawie ustawy o działaniu komisji, która wymaga, aby posiedzenia dowolnej grupy zewnętrznych konsultantów były otwarte dla postronnych[8]. W konsekwencji spotkania przypominają nieco cyrk. Pojawiają się na nich lobbyści ubrani w koszulki, na których widnieje nazwa leku, którego rejestracji żądają. Przynoszą ze sobą plakaty. Tak było na przykład na jednym ze spotkań ODAC, kiedy omawiano szczepionkę na raka prostaty pod nazwą Provenge[9].

Posiedzenia odbywają się wedle ściśle określonych zasad. Naukowiec odpowiadający za badanie danego leku, często będący przedstawicielem przemysłu farmaceutycznego, prezentuje dane na temat tegoż medykamentu. Pracownik FDA kierujący procesem oceny specyfiku przedstawia stanowisko FDA w sprawie, a Richard Pazdur· wygłasza swoją opinię. Następnie Komisja jest proszona o głosowanie nad wieloma kwestiami zgłoszonymi przez FDA. Agencja lubi się chwalić, że rzadko postępuje wbrew zaleceniom ODAC, ale też ODAC rzadko wydaje opinie sprzeczne ze stanowiskiem FDA.

ODAC od samego początku była farsą – poczynając od momentu, gdy Young wystąpił na jej posiedzeniu w charakterze „zatroskanego obywatela” (choć był on urzędnikiem kontrolującym proces rejestracji leków).

W późnych latach 70. oraz na początku lat 80. ODAC stała się podwórkiem prominentnego onkologa, Charlesa „Chucka” Moertela. Choć był to mój dobry znajomy, mieliśmy różne zdania na niemal wszystko, co tyczyło się opracowywania nowych leków.

To Moertel przekonał FDA, aby posłużyć się wskaźnikiem przeżywalności jako głównym kryterium w procesie zatwierdzania nowych leków. Wzbudziło to w środowisku onkologów konsternację z przyczyn, które zaraz wyłuszczę.

Moertel był arcykonserwatystą, gdy szło o badania nad lekami. Pracował w Mayo Clinic w Rochester, w Minnesocie. Z racji warunków, w jakich

przyjmowano tam chorych (pacjenci przybywali z daleka i zostawali na parę dni; przyjeżdżali ponownie co sześć tygodni), projektował harmonogramy podawania leków odpowiadające tym warunkom. Moertel specjalizował się w nowotworach jelita grubego. Zaczął podawać swoim pacjentom obiecujący lek pod nazwą fluorouracyl (5-FU), ale jego podopieczni nie zdrowieli. Wyjaśnienie tego stanu rzeczy wydawało mi się proste. O ile nie wierzyłeś w magię, nie można było leczyć mnożących się komórek nowotworowych w cyklach odbywających się co 6 tygodni. Zastosowanie takiego harmonogramu oznaczało ignorowanie wszystkiego, co wiemy na temat biologii rozrastania się guzów. Należy zauważyć, że gdy odrzucono przedziwny sposób Moertela na stosowanie terapii, 5-FU został uznany za skuteczny lek. Dziś korzysta się z niego w walce z rakiem jelita grubego w niemal każdej skutecznej terapii onkologicznej. Jednakże Moertel i FDA zablokowali lek i proces jego rejestracji na dwa dziesięciolecia. Nic dziwnego, że FDA go uwielbiało.

FDA szybko wykorzystało rozłam w środowisku onkologów; Moertel stał się stałym członkiem ODAC. Pod naciskiem FDA zaczął przekonywać, że jedynym akceptowalnym kryterium końcowym dla zatwierdzenia nowego leku, które należy spełnić, powinno być potwierdzenie, że zwiększa szanse na przeżycie w porównaniu z dotychczas stosowaną kuracją. Wszyscy członkowie ODAC wbrew logice zgodzili się z nim.

Koniec końców, ODAC przypomina dowolną radę. W działaniu rad i komisji przejawia się pewna osobliwość, która tłumaczy ich czasem nielogiczne zachowanie. Wiąże się ona z prawidłowością psychologiczną, po raz pierwszy opisaną na przełomie XIX i XX wieku w książce pt. *Psychologia tłumu* napisanej przez francuskiego socjologa Gustave'a Le Bona[10]. Le Bon pisał na temat tłumu: „Przy zbiegu pewnych okoliczności (…) zbiorowość ludzi nabiera zupełnie nowych właściwości, różnych od tych, jakie posiadają poszczególne jednostki, składające się w danym wypadku na tłum. (…) Powstaje jakby zbiorowa dusza; chociaż jej istnienie jest bez wątpienia bardzo krótkie, to jednak posiada ona cechy nadzwyczaj wyraźne”[11]. Tej posiadanej zbiorowej duszy nakazuje „inaczej myśleć, działać i czuć, aniżeli działała, myślała i czuła każda jednostka z osobna”[12]. Zdaniem Le Bona, to zachowanie nie wynika z uśrednienia pojedynczych części, jest raczej nowym bytem, któremu często brakuje logiki. Psychologiczny tłum, wedle Le Bona (jego zdaniem tłum to od kilku do

wielu tysięcy ludzi), jest podatny na sugestie, a sugestia jest zaraźliwa. Przenikliwe spostrzeżenia Le Bona były zapowiedzią wpływu, jaki demagodzy tacy jak Adolf Hitler wywierali na zachowanie wielkich zbiorowości.

Ciekawie jest obserwować spotkania rad i komisji przez pryzmat poglądów Le Bona. ODAC to najlepszy przykład tłumu psychologicznego, składającego się z jednostek, które prywatnie będą mówiły jedno, a kolektywnie – drugie.

Skąd kontrowersje wokół oparcia się na przeżywalności jako kryterium końcowym? Komórka rakowa, która była poddana wielu różnym terapiom, to cwana bestia. Jeśli hodujecie komórki nowotworowe na szalce Petriego i wprowadzicie do niej lek o silnym stężeniu odpowiadający temu, co podaje się pacjentowi, zabijecie większość z nich. Jednakże te komórki, które przeżyją, ponownie zaczną się namnażać, tym razem stając się odporne na lek, przynajmniej w użytej dawce. To samo stanie się po zwiększeniu dawki. Ponownie zginie większość komórek, ale te, które odrosną, uodpornią się na terapię. Jedynym sposobem na obejście tego zjawiska jest podawanie dużych dawek; na tyle dużych, że ludzki organizm może ich nie wytrzymać. W innym przypadku komórki będą odporne na dowolną dawkę. Jeśli zastosujecie wobec tych komórek na szalce Petriego inny lek, uodpornią się one na oba leki i na trzeci też. Zajdzie też kolejne zjawisko. Komórki rakowe zaczną przejawiać odporność na leki, z jakimi nigdy nie miały styczności dzięki podkręceniu mechanizmu wypompowującego obce substancje chemiczne z komórki. Gen kontrolujący to zjawisko jest znany jako gen MDR ze względu na odporność wielolekową [*multidrug resistance*]. W konsekwencji nie zabije się wielu z nich, nawet jeśli podziałamy na nie nowym lekiem.

To właśnie dzieje się w organizmach osób chorych na raka, takich jak Lee. Po kilku chemioterapiach komórki rakowe stają się zbyt sprytne, aby reagować na cokolwiek, przynajmniej w dawkach, które nie wywołają nazbyt dużych szkód w całym ludzkim organizmie.

Tak więc nowe leki mają do pokonania dużą przeszkodę, gdy testuje się je na już wcześniej leczonych pacjentach, których choroba jest w zaawansowanym stadium. Łatwo jest przegapić korzystne działanie leku, który podano w tej populacji pacjentów. Właściwie to mały cud, że w takich warunkach obserwujemy jakąkolwiek reakcję na nowe leki. Dlatego

właśnie całkowita remisja u chorego w zaawansowanym stadium, spowodowana nowym specyfikiem, robi na mnie wielkie wrażenie. Kiedy u takiego pacjenta dochodzi do remisji, można zakładać się o to, że lek będzie użyteczny w leczeniu raka. A jednak pracownicy FDA rzadko biorą tego rodzaju informacje pod uwagę w procesie zatwierdzania medykamentu. Wolą raczej, tak jak mój kolega Chuck Moertel, aby nowy lek zwiększał przeżywalność, kiedy porównuje się go ze starym lekiem.

Opieranie się na odsetku przeżywalności jako kryterium ostatecznym jest nierealistyczne. Weźmy pod uwagę, ile komórek rakowych lek musi zabić, aby zwalczyć chorobę. Przeciętny człowiek z zaawansowanym rakiem ma w organizmie kilogramowego guza. To wiele miliardów komórek rakowych, ponieważ guz o średnicy 1 centymetra mieści w sobie około miliarda komórek. Nawet po chirurgicznym wycięciu pierwotnego guza, gdy już nie wykrywa się żadnych zbłąkanych ciałek, w organizmie ludzkim może krążyć ponad miliard komórek nowotworowych.

Aby terapia zakończyła się całkowitą remisją, lek musi zabić 99,99 proc. komórek rakowych. I wtedy zaczyna dziać się coś bardzo ciekawego.

Czas potrzebny komórkom nowotworowym na odrośnięcie do poziomu sprzed rozpoczęcia leczenia zależy od liczby komórek, które przetrwały kurację. Okazuje się, że małe populacje odrastają szybciej niż duże. Intuicja podpowiada co innego, ale tak właśnie jest. Jeśli zatem będziemy leczyć dwóch różnych pacjentów dwiema różnymi terapiami: taką, która redukuje populację komórek rakowych do kilku, i taką, która zbije ich liczbę do miliarda – to u żadnego z nich nie dostrzeżemy śladów guza po zakończeniu leczenia. Jednakże po pięciu latach obaj będą mieli taką samą liczbę komórek, gdyż mniejsza populacja rozmnoży się szybciej. Przeżywalność w okresie pięciu lat będzie taka sama. Jednak terapia dla nas interesująca to ta, która wybija komórki rakowe do zaledwie kilku. Jak ją rozpoznać? Na pewno nie na podstawie kryterium, jakim jest odsetek przeżywalności.

Jest to zjawisko Nortona-Simona, nazwane tak od nazwisk dwóch moich współpracowników, którzy je odkryli. Już samo to powinno doprowadzić do odrzucenia warunku wzrostu odsetka przeżywalności chorych na raka w zaawansowanym stadium przy zatwierdzaniu nowych leków.

Połączenie tych dwóch zjawisk: odporności wielolekowej nowotworu i obserwacji Nortona-Simona uzmysławia, jak trudno jest opracowywać

nowe, skuteczne leki na raka. Jeśli głównym kryterium oceny medykamentu jest wzrost przeżywalności po zastosowaniu go, nie dziwi, że wiele nowych leków wydaje się nieskutecznych. Trzeba opracować nowe sposoby oceny skuteczności innowacyjnych leków z odniesieniem do osób cierpiących na raka; takie, które umożliwią badanie skuteczności leków we wcześniejszych stadiach choroby. Niestety, naukowcy boją się o tym mówić z obawy o to, że FDA i jej pracownicy się temu sprzeciwią.

Należy przyznać, że FDA zatwierdzała już leki na podstawie samego faktu wywoływania przez nie odpowiedzi, a jeszcze częściej – badań czasu przeżycia wolnego od progresji [*progression-free survival*]. Woli jednak stosować inne kryterium. Jeśli naukowcy nie skonfrontują się z FDA w sprawie formułowania protokołów badawczych, FDA będzie coraz częściej wykorzystywać przeżywalność jako główne kryterium dopuszczenia leku do obrotu.

Wielokrotnie widziałem, jak lekarze, szczególnie ci pracujący w przemyśle farmaceutycznym, wzdrygają się na samą myśl, że mogliby kłócić się z FDA o ustalenie jakiegoś bardziej realistycznego kryterium końcowego. Obawiają się wrogości FDA. Ten opór może kosztować ich firmy wiele milionów dolarów (wydane zostaną na niepotrzebne badania kliniczne). Nadto, może on pozbawić pacjentów dostępu do ważnych, alternatywnych terapii. Jak pisałem już wcześniej, tak właśnie było z badaniem, w ramach którego porównywano nowy, obiecujący lek vemurafenib z bezużyteczną dakarbazyną. Kosztowało ono 100 milionów dolarów i wzięło w nim udział tysiąc pacjentów.

Największym problemem, przed jakim stajemy, problemem, o którym wspomniałem na początku tego rozdziału, jest to, że FDA obecnie rutynowo zajmuje się regulowaniem sposobu przeprowadzania badań. FDA uprawia medycynę. Stała się ośrodkiem onkologicznym ostatniej instancji.

Leków nie zatwierdza się obecnie dla danego rodzaju raka czy też dla ogólnego użytku w leczeniu różnych rodzajów nowotworów, ale dla danego stadium konkretnego raka. Nowego, testowanego jeszcze leku użyć można dopiero wtedy, gdy pacjent przeszedł już wszystkie inne dostępne terapie, lek po leku, i wiadomo, że one zawiodły. Gdy zatwierdzony do leczenia danego rodzaju raka medykament stosowali w innej sytuacji, lekarze narażali się na kłopoty ze strony FDA, Pacjenci natomiast byli za to karani odmową finansowania leczenia niezgodnego z zaleceniami FDA przez

ubezpieczyciela. W ten sposób tracimy możliwość odkrywania, czy zatwierdzony lek, użyty w nowatorski sposób, może leczyć też inne rodzaje nowotworu.

Naukowcy muszą uzyskać zgodę FDA na każdy wariant badania, a także na zmiany wprowadzane już jego trakcie. Jako że FDA tego wymaga, wymagają tego również niezależne komisje etyczne, co wywołuje efekt zamkniętego kręgu. Tymczasem od sformułowania hipotezy medycznej do rozpoczęcia badania mija czasem wiele miesięcy, w jednym przypadku zajęło to nawet 800 dni[13].

Ludzie zajmujący się oceną bezpieczeństwa i skuteczności leków nie byli kształceni do tego typu zadań. To utrudnia naukowcom prowadzenie badań klinicznych i czyni program prób klinicznych NCI błotnistym grzęzawiskiem. Najbardziej innowacyjne próby są odrzucane przez urzędników FDI jako pierwsze. W procesie recenzji silnie przejawia się zjawisko psychologicznego tłumu Le Bona, a sama recenzja staje się celem samym w sobie.

Chciałbym móc napisać, że w miarę tego, jak leki na raka stawały się coraz bardziej złożone i wyrafinowane, tak też działo się z FDA. Ale nie mogę tego zrobić.

Wiele nowych leków onkologicznych, takich jak przeciwciała monoklonalne Herceptin i Erbitux, czy też nowe inhibitory kinazy, takie jak vemurafenib, atakują bardzo konkretne cele, ale użyte pojedynczo wykazują bardzo małą aktywność. Działają, wzmacniając reakcję innych leków, zwykle przez przeprogramowanie mechanizmu śmierci komórek, który został przez komórki nowotworowe sprytnie wyłączony. Działają najlepiej w połączeniu z innymi lekami. Jednym z najciekawszych odkryć w chemioterapii raka są właśnie niektóre z tych kombinacji lekowych.

FDA nadal wymaga, aby badać je pojedynczo, aby móc stwierdzić, jakie skutki uboczne wywołuje dany lek. Można tak robić, ale problemem jest wymóg skuteczności.

Zbliżamy się do czasów, które lata temu nazwalibyśmy okresem nirwany. Możemy użyć leków, które uderzą w określony cel, a dzięki tej dokładności, pacjent doświadcza mniejszych skutków ubocznych. A jako że skuteczna terapia zawsze musi jednocześnie uderzyć w więcej niż jeden cel, niektóre bardzo użyteczne i względnie bezpieczne leki pojedynczo nie wykazują żadnej skuteczności.

Cóż za dylemat! Wydawszy na badania nad lekiem miliony dolarów, przedsiębiorstwo farmaceutyczne może zostać zmuszone do zarzucenia prac nad nim z powodu braku skuteczności, kiedy ówże lek, po zatwierdzeniu, mógłby być kolejnym interesującym narzędziem dla badaczy klinicznych testujących (w ramach prób klinicznych prowadzonych już po wprowadzeniu leku na rynek) różne kombinacje terapii celowanych. Dodajmy do tego fakt, że FDA nalega na badanie leków w pierwszej kolejności na pacjentach, których choroba jest w zaawansowanym stadium i zdążyła się już uodpornić. Nic dziwnego, że potencjalnie skuteczne leki nie dają często dobrych wyników. W rezultacie przedsiębiorstwa farmaceutyczne niechętnie inwestują pieniądze w badania nad lekami onkologicznymi. Obawiają się, że nie uda im się spełnić wymagań FDA. Ludzie umierają nie z powodu braku leków, ale dlatego, że nie otrzymują leczenia.

Jak być może pamiętacie, 11 września 2010, dokładnie dwa lata po śmierci Lee, otrzymałem od Howarda Schera z MSKCC e-maila o tym, że ogłoszono alert o ukończeniu badania poświęconego abirateronowi, w którym potwierdzono wcześniejsze wyniki[14]. Osoby przyjmujące abirateron żyły po przejściu kuracji tak długo, że badanie zostało przerwane przed czasem. Firma produkująca abirateron utworzyła program szerokiego dostępu do leku i dostarczyła go ludziom, którzy go potrzebowali, choć miały minąć jeszcze lata do chwili zatwierdzenia go przez FDA. Dla Lee było za późno.

Cztery dni później, na uroczystości odbywającej się w siedzibie FDA z okazji przyznania corocznej nagrody im. Frances Kelsey w 50. rocznicę kampanii Kelsey przeciwko talidomidowi, Janet Woodcock, dyrektor ośrodka badań i weryfikacji leków na FDA, powiedziała: „Bez wysiłków Kelsey nie istniałyby takie przepisy, jakie mamy dzisiaj”.

Kelsey miała wówczas dziewięćdziesiąt sześć lat (na emeryturę odeszła z FDA w nobliwym wieku dziewięćdziesięciu lat). Przysłuchiwała się wszystkiemu z wózka inwalidzkiego. Na koniec wypowiedziała kilka słów podziękowań do gęstego tłumu.

[1] Historia Frances Oldham Kelsey na stronie internetowej Chemical Heritage Foundation: www.chemheritage.org/discover/online-resources/chemistry-in-history/themes/public-and-environmental-health/food-and-drug-safety/kelsey.aspx [dostęp: 30.06.2016].

[2] Mintz M. „Heroine" of FDA Keeps Bad Drug Off Market, „Washington Post", 15 lipca 1962.

[3] Chodzi o uchwaloną w 1962 roku w USA poprawkę do Ustawy o Żywności, Lekach i Kosmetykach (Food, Drug and Cosmetic Act z 1938 roku) wprowadzającą konieczność testowania nowych leków pod kątem ich skuteczności i bezpieczeństwa, obowiązek raportowania działań ubocznych i informowania o nich w ulotkach o lekach, a także bezwzględny wymóg rejestracji leków w Agencji ds. Żywności i Leków przed wprowadzaniem ich na rynek – przyp. Kurhaus.

[4] Attard i in.: Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven.

[5] Sprawa Sojusz Abigail na Rzecz Lepszego Dostępu do Leków Eksperymentalnych kontra Eschenbach: www.wlf.org/litigating/casedetail.asp?id=266 [dostęp: 30.06.2016].

[6] Chodzi o pismo zawierające istotne dla sprawy informacje i napisane przez osobę lub organizację niebędącą stroną w postępowaniu sądowym – przyp. tłum.

[7] Lance Armstrong (ur. 1971) był kolarzem szosowym, olimpijczykiem (zresztą od 2012 roku dożywotnio zdyskwalifikowanym za stosowanie dopingu). W 1996 roku zdiagnozowano u niego raka jądra – przyp. Kurhaus.

[8] Komisja Doradcza ds. Leków Onkologicznych Agencji ds. Żywności i Leków: www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee [dostęp: 30.06.2016].

[9] „Cancer Letter" 27 kwietnia 2007. Spotkanie Komisji Doradczej ds. Leków Onkologicznych (ODAC) odbyło się 29 marca 2007.

[10] Le Bon G.: The Crowd: A Study of the Popular Mind, Londyn: T. Fisher Unwin, 1896. (Po raz pierwszy opublikowano jako: La psychologie des foules, Paryż: F. Alcan, 1895).

[11] Gustav Le Bon, *Psychologia tłumu*, przeł. Bolesław Kaprocki, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1986, s. 48.

[12] Tamże, s. 51.

[13] Dilts D.M., Sandler A.B.: Invisible Barriers to Clinical Trials: The Impact of Structural, Infrastructural, and Procedural Barriers to Opening Oncology Clinical Trials, „Journal of Clinical Oncology" 2006, nr 28, s. 4545–4552.

[14] Komunikat prasowy: „The U.S. Food and Drug Administration today approved Zytiga (abiraterone acetate) in combination with prednisone (a steroid) to treat patients with late-stage (metastatic) castration-resistant prostate cancer who have received prior docetaxel (chemotherapy)", PR Newswire – US Newswire, 28 kwietnia 2011.

Rozdział 9
ŁAPANIE RAKA ZA ROGI

Przyszedłem do Narodowego Instytutu Raka (NCI) z pewnym dystansem. Zamierzałem tam przepracować dwa lata i odejść. Miałem nadzieję, że mój kontakt z tą rozpaczliwą dziedziną medycyny nie wpłynie na mnie jakoś szczególnie. Zostałem wszakże w NCI na ponad trzy dekady i to tam wytyczyłem sobie ścieżkę kariery zawodowej i sformułowałem własną wersję Freireichowskiego ewangelizmu.

Mój ewangelizm różnił się nieco od tego w wydaniu Freireicha. Prowadziłem badania i leczyłem pacjentów, którzy byli motorem napędowym moich wysiłków. Moim wyzwaniem było zorganizowanie rozwijającej się infrastruktury onkologicznej, z której mogliby korzystać pacjenci.

Kiedy wojna z rakiem się zaczynała, poza NCI istniały jedynie trzy ośrodki specjalizujące się w nowotworach. Jedną z idei ustawy „rakowej" było zapewnienie pacjentom szerszego dostępu do leczenia poprzez tworzenie nowych centrów onkologii. Ustawa nakazywała wybudować co najmniej piętnaście takich ośrodków najszybciej jak to możliwe, a w dłuższej perspektywie: ustanowić wielodyscyplinarne centrum onkologiczne [*comprehensive cancer center*] w każdym stanie.

Prawo stanowiło, że nowe centra będą miniaturami NCI, obsługującymi określony obszar geograficzny, i że będą prowadziły terapie onkologiczne, biorąc odpowiedzialność za leczenie danego rodzaju nowotworów w swoim rejonie. Miały prowadzić cały wachlarz różnych badań dotyczących przyczyn, profilaktyki, leczenia i rehabilitacji pacjentów. Miały to być instytucje, których laboratoria wypracowują wyniki błyskawicznie wdrażane w celu niesienia pomocy chorym na raka. Miały to być miejsca, gdzie opracowuje się nowe metody diagnozy i leczenia. W założeniu

twórców ustawy – lokalne centra onkologii miały być ogniwem, które odpowiada za przekładanie dorobku naukowego na praktykę lekarską. Zespoły lekarzy i naukowców miały się w nich zbierać i – niczym nieskrępowane – pracować nad sposobami zwalczenia raka.

Po odejściu z NCI zanurzyłem się w realnym świecie opieki medycznej – łapałem raka za rogi, że tak się wyrażę. Znałem statystyki. 80 proc. wszystkich pacjentów było poddawanych terapiom w zwykłych szpitalach, w ramach prywatnej służby zdrowia. Jedynie 20 proc. leczyło się w centrach onkologicznych NCI. Miałem w głowie wszystko, co było wówczas wiadomo na temat raka: że jest to choroba spowodowana mutacją genów odpowiedzialnych za podział, wzrost i różnicowanie się komórek. Było już wówczas jasne, które to geny i jak one działają. Wiedziałem też, co możemy zrobić dla naszych pacjentów.

Nie miałem jednak świadomości, jak się ta wiedza przekłada na praktykę lekarską.

W ciągu dwóch kolejnych dziesięcioleci obserwowałem przebieg wojny z rakiem z poziomu naczelnego lekarza w Memorial Sloan Kettering, największym prywatnym ośrodku rakowym na świecie i centrum onkologii przy Uniwersytecie Yale, jednym z największych ośrodków onkologicznych powołanych w ramach ustawy „rakowej”.

Memorial Sloan Kettering zostało założone w 1884 pod nazwą Nowojorskiego Szpitala Onkologicznego.

Piętnaście lat później nazwa została zmieniona na General Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases. W 1945 roku Alfred Sloan, prezes General Motors (GM) oraz członek zarządu Memorial Hospital, oraz Charles Kettering, wiceprezydent oraz dyrektor ds. badań w GM, przekazali instytucji w imieniu spółki darowiznę w wysokości 4 milionów dolarów. Z pieniędzy tych ufundowano instytucję badawczą w ramach Memorial Hospital, nazwaną Sloan Kettering Institute. Przez następne dwa dziesięciolecia szpital i laboratorium występowały pod wspólną nazwą Memorial Sloan Kettering Institute.

W 1971 roku, kiedy uchwalono ustawę „rakową”, Memorial Sloan Kettering Institute, jeden z trzech amerykańskich szpitali specjalizujących się w badaniu i leczeniu chorób nowotworowych, uznawany był za wzór ośrodka onkologicznego. Co więcej, NCI uznało Memorial Sloan Kettering Institute za narodowy ośrodek onkologiczny bez żadnych dodatkowych

formalności. Z tego powodu nazwa szpitala ponownie uległa zmianie. Nazwano go Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

W ten sposób po prostu usankcjonowano istniejący już stan rzeczy – fakt, że ośrodek ten mieszkańcom Nowego Jorku dawał możliwość załatwienia wszystkiego w jednym miejscu; choć oczywiście nie tylko nowojorczycy korzystali z usług, jakie oferował. W 1988 roku, kiedy rozpocząłem pracę w MSKCC – to stosowany zwykle skrót nazwy szpitala – ośrodek ten przyjmował więcej pacjentów, niż jakiekolwiek inne centrum onkologii w kraju.

Była to instytucja prywatna, więc zarządzali nią ludzie, których łączny majątek sięgał 10 mld dolarów. Kiedy się tam zjawiłem, Benno Schmidt przekazywał właśnie władzę w jego radzie Jamesowi D. Robinsonowi III, prezesowi i dyrektorowi generalnemu American Express, którego wszyscy nazywali „Jimmym Trzy Kreski”. (Nie znosił tego przezwiska).

Członkami rady dyrektorów byli też: Laurance Rockefeller oraz grupa zamożnych i wpływowych ludzi skrzyknięta przez niego i przez rodzinę Rockefellerów, w tym Richard Gelb, dyrektor generalny Bristol-Myers Squibb; Ben Rosen, prezes Compaq Computer Corporation; Lou Gerstner, wiceprezes American Express oraz John Reed, prezes i dyrektor generalny Citicorp.

Laurance Rockefeller, który, jak głosiła plotka, dysponował majątkiem rzędu 5 mld dolarów, pod koniec każdego roku wypisywał czek stanowiący równowartość deficytu w budżecie MSKCC. Zwykle wynosił on ok. 10 mln dolarów.

Niedługo po tym, jak rozpocząłem tam pracę, Paul Marks, prezydent MSKCC, a zarazem osoba, która zatrudniła mnie na stanowisku naczelnego lekarza, poprosił mnie na stronę i wyjaśnił mi: „Vince, musisz zrozumieć, że właścicielem tego miejsca jest Laurance. Robi tutaj, co chce”. Aktualną zachcianką Laurance’a było posadowienie budynku laboratorium przy Sześćdziesiątej Siódmej Ulicy – naprzeciwko Sloan Kettering. Wyłożył na ten cel 35 milionów dolarów. Laboratorium ochrzcił nazwiskiem swojego ojca.

Wydawało się, że źródła finansowania MSKCC są niewyczerpane. Zarząd co roku zbierał około 85 milionów dolarów z datków charytatywnych. Była to suma znacznie przewyższająca fundusze możliwe do zebrania przez jakikolwiek inny ośrodek rakowy w kraju. Jednocześnie

MSKCC dofinansowano kwotą 800 milionów dolarów – znacznie wyższą, niż miało do dyspozycji większość uniwersytetów w kraju.

Ze względu na uwarunkowania historyczne i rozmiary ośrodka, a także wpływy członków zarządu, po opiekę medyczną do MSKCC zgłaszało się wielu najzamożniejszych ludzi na świecie. Około 6 proc. pacjentów stanowili obcokrajowcy. Płacili za wszystko gotówką.

MSKCC dysponowało zatem wystarczającymi funduszami, by być ośrodkiem idealnym. Wierzono, że tak właśnie jest. Na każdym spotkaniu zarządu Jimmy Robinson powtarzał, że tak jak w American Express wymaga najwyższej jakości, tego samego oczekuje w szpitalu. Prawda była wszelako taka, że choć MSKCC miało potencjał bycia najlepszym ośrodkiem onkologicznym w kraju, wcale nim nie było.

Zaletą bycia dużym, autonomicznym ośrodkiem (to znaczy takim, który nie jest częścią uniwersytetu, jak w przypadku centrów wybudowanych dużo później), jest brak obowiązku prowadzenia zajęć dydaktycznych oraz dostępność licznej kadry lekarzy specjalizujących się we wszelkich rodzajach raka. W ośrodku takim jak MSKCC chory na nowotwór ma do dyspozycji po pięciu lekarzy każdej specjalizacji – pięciu onkologów, pięciu chirurgów, pięciu radiologów. To bardzo dużo. A z racji tego, że jest to wielki instytut, znają oni każdy możliwy przypadek raka. Ich doświadczenie to wielki atut.

Wadą tego typu ośrodków jest ryzyko nadmiernej koncentracji na jednym podejściu do danej choroby i fakt, iż specjalizują się one zwykle w jednej dziedzinie. Wszystkie trzy autonomiczne ośrodki istniejące w 1971 roku – MSKCC, MD Anderson w Houston (Teksas) oraz Roswell Park w Buffalo (Nowy Jork) – były zdominowane przez chirurgów.

Jedną ze słabości MSKCC było to, że jego kadra nie była na bieżąco z postępami naukowymi. Wiodąca w niej prym stara gwardia miała w zwyczaju odruchowo odrzucać nowatorskie terapie. Zjawisko od dawna drążące onkologię – czyli traktowanie badań laboratoryjnych jako sztuki dla sztuki, a nie sposobu doskonalenia opieki nad pacjentami – było tu natarczywie obecne.

Niedługo po tym, jak rozpocząłem pracę w MSKCC, zarząd poprosił mnie o sformułowanie oceny jego działalności i stworzenie pięcioletniego planu modernizacji ośrodka.

Przez kilka następnych miesięcy dokonywałem oceny każdego oddziału i każdej pracującej na nim osoby. Choć miało to pozostać w tajemnicy, cały personel miał tego świadomość. Moje działania budziły więc pośród współpracowników ogromny niepokój. Za każdym razem, gdy rozmawiałem z ordynatorem oddziału chirurgicznego na tematy pozazawodowe, brał mnie na bok i mówił: „Vince, jestem częścią rozwiązania, a nie problemu”.

MSKCC miało też pewne zalety. Na przykład, pracował tu Murray Brennan, jeden z najlepszych chirurgów onkologicznych w kraju. Wcześniej, w NCI, w dziale Steve’a Rosenberga, Brennan specjalizował się w mięsakach. Był wybitnym lekarzem i uwielbiał swoją pracę. Potrafił zoperować wszystko. Jeśli był akurat w szpitalu, gdy pojawiał się w nim pacjent z zapaleniem wyrostka robaczkowego, Murray przystępował do przeprowadzania zabiegu.

Był głęboko przekonany, że ordynator musi znać się na wszystkim i potrafić wszystko. Miał tak niezwykłe zdolności manualne, że udawało mu się sprostać tej idei. Czasami przychodziłem na salą operacyjną, by móc patrzeć, jak pracuje.

Murrayowi trafiało się tak dużo pacjentów mających problemy z układem trawiennym, że stał się jednym z najlepszych chirurgów przewodu pokarmowego w kraju. U Steve’a nauczył się, jak prowadzić badania, dzięki czemu zasilił grono niezwykłego gatunku chirurgów będących jednocześnie badaczami. Steve także do niego należał. Bernie Fisher również. Murray prowadził w MSKCC laboratorium, jednak Paul Marks nie miał dobrej opinii o jego działalności. Laboratorium to nazywał piaskownicą Brennana, co znaczyło, że uważał ją raczej za źródło rozrywki dla Murraya, niż pracownię badawczą z prawdziwego zdarzenia.

Pozostałe oddziały nie wyróżniały się jakimś wyjątkowym poziomem. Jeśli nie było się chirurgiem lub radiologiem, pracowało się tam w rozległej klinice chorób wewnętrznych, gdzie leczyło się za pomocą chemioterapii pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Klinika była zapóźniona w rozwoju i wymagała reorganizacji. Panowały w niej układy wytworzone przez lekarzy ze starej gwardii, którzy byli zainteresowani głównie obroną własnych interesów. Współpraca na oddziałach była bardzo słaba, a między różnymi oddziałami nie było jej wcale. Przykładowo, program leczenia nowotworów piersi prawie w ogóle tu nie istniał. Stara

gwardia broniła się przed innowacjami. W 1988 roku podstawową terapią w leczeniu raka piersi u pacjentek z małymi guzami była lumpektomia. Jednakże te kobiety, które z nowotworem trafiały do MSKCC, przechodziły radykalną mastektomię. Wynikało to z oporu starej szpitalnej gwardii – której wielu członków dla osób postronnych było symbolami wysokiego poziomu rozwoju amerykańskiej onkologii – przed lumpektomią i opieką adiuwantową.

Dziesięć lat wcześniej, kiedy coraz więcej badań zaczęło potwierdzać sensowność lumpektomii, na Uniwersytecie Rockefellera (znajdującym się rzut beretem od MSKCC), wysłuchałem wykładu Berniego Fishera, chirurga, który – jak pamiętacie – przeprowadził badania potwierdzające skuteczność lumpektomii.

Gdy Bernie stał za katedrą i przedstawiał dane na ekranie znajdującym się za jego plecami, Jerry Urban, szef chirurgii raka piersi w MSKCC, wstał z miejsca i zaczął krzyczeć na Berniego na oczach widowni składającej się z ok. 500 lekarzy. „Zdradziłeś swój własny zawód” – krzyczał. – „Twoje słowa to czysty nonsens. Póki nie wiadomo więcej, każda kobieta chorująca na raka piersi powinna przechodzić radykalną mastektomię”. Nie zwrócił uwagi na fakt, że jeśli wszystkie kobiety będą przechodziły radykalną mastektomię, nie będzie jak zdobyć więcej danych i porównać ich z mniej inwazyjnym zabiegiem.

Urban miał ogromną siłę przebicia. To do niego trafiały zamożne i wpływowe osoby, u których zdiagnozowano raka, takie jak Happy Rockefeller czy Betty Ford.

W mniej więcej tym samym czasie Urban opublikował artykuł na temat mastektomii superradykalnej, czyli brutalnego, okaleczającego zabiegu polegającego, jak już wspomniałem, na usunięciu przez chirurga piersi, węzłów pachowych, mięśni klatki piersiowej, a także węzłów z okolicy tętnicy piersiowej wewnętrznej – w czasie jednego zabiegu. Pod względem metod leczenia Fisher i Urban stali na przeciwnych krańcach.

Dane Urbana były zebrane niechlujnie. Nie prowadził badań porównawczych. Po prostu operował i z każdego napotkanego przypadku czerpał dane na potrzeby późniejszej publikacji. Do uargumentowania swej tezy wybierał przypadki pacjentek z chorobą we wcześniejszym stadium, po których można spodziewać się lepszych wyników. Z laboratoryjnych analiz Berniego Fishera wynikało, że komórki raka piersi już na wczesnym etapie

choroby przedostają się do krwiobiegu. Właśnie z tego powodu – udowadniał – mastektomia radykalna nie jest wcale skuteczniejsza od lumpektomii. Urban w to nie wierzył; opracował mastektomię superradykalną, która była całkowicie sprzeczna ze zdrowym rozsądkiem.

Wnioski Berniego Fishera opierały się na solidnych podstawach naukowych. Nie oszczędziło mu to ataków ze strony kolegów po fachu, którzy nie mieli ochoty porzucać starych sposobów uprawiania onkologii. Szacowni chirurdzy zaczęli jeden po drugim podnosić się z miejsc i pokrzykiwać, tak jak wcześniej Jerry Urban. Jadowitość tej krytyki zatrważała mnie.

Bernie cierpliwie czekał, aż krzyki ucichną. Następnie spokojnie poprosił o ostatni slajd. Widniał na nim wykres z dwiema krzywymi. Pierwsza była wypukła, łagodnie opadała i była oznaczona literami „PR". Druga, wklęsła, ostro szła w górę i nosiła nazwę „CR". Słuchacze byli skołowani. Ja również. Jestem chemioterapeutą, więc pomyślałem, że „CR" oznacza „całkowitą remisję", a PR – „częściową remisję". Nie miałem jednak pojęcia, czy odnosi się to także do chirurgii. Po mniej więcej minucie pełnej konsternacji ciszy Bernie odpalił bombę. „Oto problem z moimi adwersarzami. Zespół sztywności odmóżdżeniowej" – powiedział, wskazując laserem wznoszącą się krzywą i zaśpiewał, celując w litery „CR".

Widownia wydała zduszony okrzyk i zaczęła gniewnie szemrać. „Odpowiada jej" – rzekł kierując wskaźnik na opadającą krzywą – „zmniejszająca się sztywność penisa".

Na widowni wybuchła wrzawa. Krzyki stawały się coraz głośniejsze. Lekarze zwracali się jeden do drugiego w zbiorowym przekonaniu, że Bernie Fisher poszedł za daleko.

Ostatnim, co wygłosił, było stwierdzenie, że fakt, iż jego krytycy tak bardzo forsują mastektomię radykalną, wynika z przyczyn finansowych. Mówiąc brutalnie, chirurdzy kasują więcej za mastektomię niż za mniej inwazyjną lumpektomię. Wówczas Jerry Urban i jego współpracownik Guy Robbins wyszli z sali. Połowa widowni ruszyła za nimi.

Bernie wygrał tę bitwę, jeśli za kryterium sukcesu uznać solidne dane oraz celną ripostę. Jednak dekadę później pacjenci na MSKCC wciąż przegrywali. Kiedy standardem opieki stała się lumpektomia, w ośrodku karty nadal rozdawali Urban i Robbins. MSKCC po cichu przeszło na

„zmodyfikowaną mastektomię radykalną”, bez żadnych badań mających na celu sprawdzenie, czy jest to zabieg równie dobry (czy też równie zły), co mastektomia radykalna. W ramach tego zabiegu wycinało się wprawdzie mniejszą ilość tkanki, jednak nie było to to samo, co lumpektomia. Urban i Robbins zadbali o to, aby nie korzystano z protokołów badań, które kazałyby włączyć radioterapię czy chemioterapię jako terapię uzupełniającą. Nie wykorzystywali żadnych protokołów uwzględniających chemioterapię adiuwantową, a bez pacjentów ją przyjmujących nie można było przeprowadzić żadnych badań. Urban i Robbins byli w rzeczywistości prywatnymi lekarzami praktykującymi w obrębie dużego ośrodka rakowego.

Corocznie dokonywali operacji na około 1500 chorych na raka piersi. Nie dysponowali wszelako ani jednym protokołem chemioterapii adiuwantowej stanowiącej uzupełnienie operacji chirurgicznej. Kobiety musiały same dowiadywać się, że takie opcje istnieją. Jeśli dana pacjentka chciała lub potrzebowała chemioterapii adiuwantowej, była kierowana gdzie indziej. Zwykle z powrotem do lekarza internisty. Tak właśnie wyglądał od wewnątrz ośrodek uznawany za „najlepszy”.

Program leczenia chłoniaków w MSKCC, jak na rok 1988, również był marginalny. Albo starano się udowodnić, że to, co robią inni, jest błędne, albo modyfikowano badania innych i przedstawiano jako własne. Nie pojawiały się żadne oryginalne koncepcje, nie dyskontowano też dla celów badawczych dużego napływu pacjentów. Dominowało myślenie, że jeśli coś nie zostało wymyślone w MSKCC, to nie może być dobre, mimo że w ośrodku nie powstawało nic znaczącego. Program białaczki był zapóźniony. MSKCC wciąż korzystało z przestarzałych terapii. Front badań nad białaczką u dorosłych przeniósł się do głównego konkurenta, ośrodka rakowego MD Anderson w Houston, gdzie pracował Jay Freireich.

Oddział raka głowy i szyi również pozostawał w tyle. Jego szef, choć miał wyjątkowe umiejętności techniczne, odmawiał częstszego stosowania radioterapii i chemioterapii, które, jak wykazano, poprawiały wyniki u ludzi chorych na raka tego typu.

To samo dotyczyło raka jądra, który zwykle zresztą jest uleczalny. Standard leczenia tego nowotworu opracował Larry Einhorn z centrum onkologii Uniwersytetu Indiany. Nie wdrożono go jednak w MSKCC. Stosowano tu znacznie bardziej skomplikowaną terapię, która nie była

równie dobra [jak terapia Einhorna], jednak wymyślono ją na MSKCC. Pacjenci MSKCC, często płacący za usług medyczne gotówką, z własnej kieszeni, nie mogli być beneficjentami postępu naukowego. I nie byli go świadomi.

Polityka kadrowa była taka, że młodym lekarzom trudno było awansować, a starzy lekarze, którzy powinni im ustępować miejsca, nie byli do tego skłonni. Uważałem, że część starej gwardii musi odejść. Pielęgniarki powiedziały mi, że pewien znany i dobrze ustosunkowany lekarz robił wieczorami obchody w stanie nietrzeźwości. Była to tajemnica poliszynela. Jednakże z racji jego koneksji nikt go nie tykał. (Był też i inny chirurg, który nie wylewał za kołnierz. Widać było, że popijał do świtu. Jego współpracownicy głośno zastanawiali się nad tym, czy jest na tyle trzeźwy, aby operować o godzinie siódmej rano, kiedy na salę operacyjną trafiali pierwsi pacjenci.).

Jeszcze inny chirurg zaczął odczuwać narastający niedowład nóg. Gdy nie był w stanie stać, operował, siedząc na stołku. Rozszerzenie się niedowładu było jedynie kwestią czasu. Gdybyśmy sami nie zorientowali się, że coś jest nie tak, prawdopodobnie dopiero wypadek przy operacji sprawiłby, że dowiedzielibyśmy się o tym. Wydawało się, że bogactwo MSKCC, choćby pieniądze ofiarowywane przez pacjentów w podziękowaniu za leczenie, trafiały do laboratoriów. Koszt wybudowania nowej instytucji, nazwanej imieniem ojca Rockefellera, był ogromny. Prace, które tam prowadzono, nie miały jednak większego znaczenia. Klinicyści, którzy chcieli prowadzić tam badania, nie byli do tego zachęcani. Przypominało to piaskownicę z małymi dziećmi. Naukowcy ze Sloan Kettering Institute i lekarze klinicyści ze szpitala leżącego w tej samej dzielnicy Nowego Jorku praktycznie się z sobą nie komunikowali. Obiekty medyczne przeznaczone dla pacjentów były stare i ciasne. Chorzy musieli czekać w długich kolejkach na wizyty. Pomieszczenia medyczne były ubogie, a leżące na podłogach pomarańczowe dywany – wytarte i poplamione kawą i krwią. Oddział radioterapii dosłownie popadł w ruinę. Urządzenia były archaiczne, a wyposażenie przestarzałe.

Zamożni klienci – ci, którzy przekazywali szpitalowi hojne darowizny – gdy wchodzili przez główne drzwi szpitala na York Avenue, byli witani przez zastępcę naczelnego lekarza. Ów przejmował ich i prowadził przez szpital, by nie musieli czekać w długich kolejkach i narażać się na

nieprzyjemne widoki w poczekalniach. On też, osobiście, pobierał próbki krwi.

Na obu krańcach szpitalnych pięter znajdowały się specjalne pomieszczenia przeznaczone dla bogatych i wpływowych pacjentów. Kiedy nie były dostępne, wówczas dwuosobową salę adaptowano dla potrzeb jednej – usuwając łóżko. Zmniejszało to liczbę dostępnych miejsc dla innych chorych.

Sytuacja przeciętnego pacjenta była przygnębiająca. Ku niezadowoleniu mojego szefa, Paula Marksa, przekazywałem swe wnioski radzie dyrektorów. On wolał, aby szczegóły tego, co działo się w ośrodku, nie docierały do ich uszu. Udzielał mi nawet instrukcji odnośnie do tego, co mówić, a czego nie w czasie spotkań z radą. Jednakże rada oczekiwała ode mnie, że będę przekazywał całą gorzką prawdę na temat tego, co widzę. Posłuchali. W końcu zgodzili się co do tego, że trzeba wprowadzić zmiany.

Zaczęliśmy prowadzić wewnętrzne przeglądowe konferencje podsumowujące stan wiedzy o raku głowy, szyi i piersi. Przez sześć miesięcy prosiłem personel wszystkich oddziałów o to, by tłumnie stawiał się na konsyliach lekarskich i szpitalnych konferencjach poświęconych wybranym chorobom.

Zaplanowałem spotkania o nowotworach głowy i szyi, by pokazać, że w ich leczeniu znacznie lepsze rezultaty osiąga się dzięki chemioterapii i mniej inwazyjnej chirurgii. Nikt nie chciał słuchać.

Niemal każda konferencja na temat terapii raka piersi w ciągu tych sześciu miesięcy prowadzona była przez zewnętrznego specjalistę – wybitną postać w tej dziedzinie. Wszyscy dzielili się najnowszym stanem wiedzy. Chciałem, na podstawie tego, co usłyszymy, stworzyć maksymalnie nowoczesny program leczenia nowotworów piersi.

Oczywiście jednym z zaproszonych gości był Bernie Fisher.

Nie miał na to specjalnej ochoty. „Vince, nie czuję się bezpiecznie wśród tych gości” – powiedział mi. Obiecałem mu, że jeśli zgodzi się wystąpić, będę stał u jego boku podczas każdej prelekcji i na każdym spotkaniu, jakie będzie miał z naszą kadrą. Nic złego się nie wydarzyło, jednak ani Urban, ani Robbins nie pojawili się na żadnym z tych spotkań.

Innym specjalistą, którego zaprosiłem, był Larry Norton z pobliskiego szpitala Mount Sinai. Larry był jednym z moich najlepszych podopiecznych na NCI. Później stał się wybitnym onkologiem klinicystą. Rozumiał

zawiłości procesu dawkowania oraz harmonogramu podawania leków onkologicznych, których przestrzeganie jest konieczne dla osiągnięcia dobrych rezultatów. W Mount Sinai musiał się jednakże mierzyć ze sceptycyzmem swych współpracowników. Ci lekarze uznawali jego dbałość o szczegóły oraz obstawanie przy podawaniu wysokich dawek – które są skuteczniejsze – za uciążliwe. Zniechęcali do niego pacjentów, mówiąc im, że Norton będzie faszerował ich wysokimi dawkami leku, co pogorszy ich stan. Nie wspominali przy tym, że leki te utrzymają ich przy życiu.

Udało nam się zatrudnić Zviego Fuksa z Izraela, jednego z najlepszych radioterapeutów onkologicznych na świecie, dzięki czemu dopięliśmy projekt, który rozpoczął mój poprzednik. Zvi momentalnie przystąpił do unowocześniania podupadłego oddziału radioterapii; zakupiono nowy sprzęt o wartości 40 milionów dolarów. Pod jego kierownictwem oddział szybko zyskiwał międzynarodową renomę.

Pozbyłem się pewnego niesolidnego lekarza, przed którym ostrzegały mnie pielęgniarki, i zastąpiłem go innym. Dopiero gdy odszedł zrozumieliśmy, jak fatalna była opieka, którą otoczył swych pacjentów. Monitorowałem – z neurologicznego punktu widzenia – stan zdrowia chirurga, którego atakował niedowład; prosiłem jego zespół o sprawdzanie sprawności jego dłoni przed każdą operacją (na co zresztą chętnie przystał). Bacznie przyglądałem się drugiemu pijącemu lekarzowi. Ten jednak, niezależnie od swoich pozaszpitalnych zwyczajów, nie przestawał być wybitnym chirurgiem.

Sprowadziliśmy specjalistę terapii białaczki. Udało mi się ściągnąć Larry’ego Nortona na stanowisko kierownika oddziału raka piersi.

Evelyn Lauder, żona Leonarda Laudera, syna potentatki przemysłu kosmetycznego Estée Lauder, została naszym darczyńcą. Evelyn, cierpiąca na nowotwór piersi, przyszła do mnie na wizytę. Jej lekarzem prowadzącym był pewien popularny doktor pracujący w pobliskiej przychodni. Uznałem, że skorzysta na nowym podejściu do chemioterapii Larry’ego Nortona i powiedziałem jej o tym. Postanowiła więc przenieść się pod moją opiekę, do MSKCC.

Larry zaczął już z nami pracować, więc przekazałem ją do niego. Wiedziałem, że mój szef będzie przejęty nowym VIP-em, który pojawi się w szpitalu. Był piątek po południu, a wizyta u Larry’ego była umówiona na poniedziałek rano.

Marks spanikował. Jeszcze nie urządziliśmy odpowiedniego miejsca dla Larry’ego. Jego tymczasowy gabinet mieścił się w zapuszczonym pokoju, w którym mieścił się otwór pionowego korytarza służącego transportowi różnych przedmiotów. „Evelyn Lauder nie może tego zobaczyć” – powiedział.

Wzruszyłem ramionami. Przez całe lata pracowałem w NCI, gdzie – jak to w państwowej instytucji – wszystko było w zielonym kolorze. „Bardziej obchodzi ją nowa terapia, jaką zamierzamy jej zaproponować” – powiedziałem. „Wie, że Larry dopiero zaczął tu pracować. Nie przejmuj się”.

Nie posłuchał. W piątkowy wieczór zadzwonił do architekta współpracującego z MSKCC i nakazał mu do poniedziałku zmienić kanciapę Nortona w nowy gabinet. Nie żałował pieniędzy. Gabinet Larry’ego był piękny.

Pomimo herkulesowych wysiłków Marksa, Lauder i tak zobaczyła nasze zabiedzone ambulatorium. Była w szoku. Wyszła z inicjatywą zebrania funduszy w wysokości 25 milionów dolarów na nową placówkę – przychodnię dla pacjentek z rakiem piersi leczonych ambulatoryjnie. Sama złożyła pierwszy hojny datek.

Idąc za ciosem, przekonałem Marksa i radę, by lwią część przychodu ze sprzedaży patentu na lek, będącego w posiadaniu MSKCC – a było to ok. 50 milionów dolarów – przeznaczyć na rozwój nowych programów leczenia ambulatoryjnego. W ten sposób MSKCC zyskiwało wygodne, dobrze utrzymane placówki i stawało się pod tym względem liderem.

Niestety, coraz częściej zacząłem ścinać się z Marksem. Znakomicie administrował i był świetnym badaczem, ale nie miał serca dla kliniki. Podejrzewał, że mam chrapkę na jego stanowisko. Ja uznawałem, że zbyt dużo uwagi poświęca finansom, pieniędzy zresztą płynęło coraz więcej, a za mało budowaniu programów klinicznych.

Nasze cotygodniowe spotkania w jego gabinecie miały coraz ostrzejszy przebieg. Spieraliśmy się o to, na co przeznaczać pieniądze. Często trafiałem na dywanik w jego gabinecie na dwudziestym piętrze na szczycie szpitala, poniżej którego leczyły się setki ludzi. „Czy my prowadzimy bank czy szpital?” – krzyczałem.

W końcu, po pięciu latach, Marks powiedział, że albo zmienię swój sposób postępowania, albo będę musiał złożyć rezygnację. Prawda była

taka, że jako były dyrektor NCI byłem przyzwyczajony do zarządzania. Patrząc realistycznie, nie byłem w stanie się zmienić, a gdybym już nawet musiał, to nie chciałbym tam dalej pracować. Zgodziłem się ustąpić ze stanowiska.

Marks zwołał zebranie ordynatorów, aby ogłosić moje odejście. Nie było mnie przy tym, ale jeden z moich bliskich współpracowników przekazał mi, iż Marks powiedział na tym spotkaniu: „Problem z Vince'em jest taki, że on chce wyleczyć raka".

Kierownicy oddziałów, a także wspomniany współpracownik, byli podobno bardzo mocno zaskoczeni tymi słowami. Ja natomiast uznałem je za komplement.

Pracownicy poprosili mnie o poprowadzenie ostatniego konsylium zanim odejdę. Uczyniłem to przed gęstym tłumem, w tym samym audytorium, w którym besztano mnie za MOPP lata wcześniej. Opowiedziałem o swojej wizji onkologii i o tym, jak jej rozwój wpłynie na MSKCC. Kiedy zakończyłem, rozległy się oklaski i długo nie ustawały. Dostałem owację na stojąco. Musiałem w końcu jednak opuścić audytorium. Przyjęcie oferty pracy w MSKCC uważam za dobry krok. Za słuszne uznaję też moje postępowanie, gdy już tam pracowałem – mimo iż kosztowało mnie to utratę pracy.

Wychodząc z sali, minąłem Marksa. Uśmiechnąłem się i skinąłem głową. Nie wyglądał na szczęśliwego, ale ja byłem zadowolony.

W tym czasie zadzwonił do mnie Gerry Burrow. Przez lata namawiał mnie, bym przeniósł się na Uniwersytet Kalifornijski. Ja jednak nie chciałem jechać aż na Zachodnie Wybrzeże. Tym razem oznajmił, że został właśnie dziekanem Szkoły Medycznej Uniwersytetu Yale. Zaproponował stanowisko dyrektora centrum onkologii w Yale. Zgodziłem się.

Powrót do Yale oznaczał, że moja kariera w pewnym sensie zatoczyła koło. Trzydzieści lat wcześniej pobierałem tam nauki. Obecny dziekan był wówczas głównym rezydentem. Znałem go więc i lubiłem. Ponadto praca w jednym z ośrodków będących częścią uniwersyteckiego kompleksu mogła okazać się ciekawym zwieńczeniem mojej wędrówki po pracy w systemie opieki zdrowotnej.

Jak pisałem, ustawa „rakowa" nakazywała zbudować piętnaście centrów onkologii z pierwotnie przyznanych funduszy. Ostatecznym celem miało być ustanowienie ośrodka onkologicznego w każdym stanie. Trudność

polegała na tym, jak to zrobić – i to w krótkim czasie. Byłem ordynatorem oddziału onkologicznego w NCI, kiedy uchwalono *National Cancer Act*; moje doświadczenie pozwalało mi już wówczas przychodzić na spotkania Krajowej Rady Doradczej ds. Raka (NCAB), gdy omawiano sprawę budowania nowych ośrodków. Choć zgodnie z protokołem to dyrektor NCI powinien był kierować tymi spotkaniami, Carl Baker przekazał ten obowiązek Benno Schmidtowi, który przewodził także trzyosobowemu Prezydenckiemu Panelowi ds. Raka.

Rozważano wówczas, czy lepiej budować wolnostojące ośrodki rakowe, wzorowane na istniejących, takich jak Sloan Kettering, czy też raczej powinno się ten proces przyspieszyć, tworząc centra onkologii wewnątrz uniwersyteckich ośrodków medycznych (budynki i sprzęty były gotowe), które i tak już otrzymywały znaczne środki na badania. Jak na owe czasy, budżet NCI był duży. Jednak na wybudowanie tych placówek w ciągu pięciu lat przeznaczono jedynie 200 milionów dolarów. Nie była to wystarczająca kwota na pokrycie kosztów wzniesienia piętnastu wolno stojących ośrodków medycznych. Nadto, gdyby wydać wszystko na budowę, nic nie zostałoby na nowe laboratoria. Z analizy finansowej płynął jasny wniosek: najlepsza opcja to lokalizowanie centrów onkologii przy uniwersyteckich ośrodkach. Jednak Benno preferował koncepcję wolno stojących ośrodków. Tego samego zdania była Mary Lasker, były członek NCAB. Mary wykazywała ogromną nieufność wobec środowiska akademickiego. Sądziła, że naukowców interesują jedynie badania podstawowe, a miała alergię na wszystko, co stanowiło przeszkodę dla badań klinicznych i programów wdrożeń. Obawiała się, że uniwersytety zawłaszczą środki i przeznaczą je na badania podstawowe, przez co pacjenci zostaną z kwitkiem.

Większość pozostałych członków NCAB było natomiast związanych z uniwersyteckimi ośrodkami medycznymi. Opcja ta zatem przeważała. Sprawa nie była prosta. Dyskusje na temat tego, jak tworzyć ośrodki, ciągnęły się przez cały 1972 rok. W końcu, w drodze głosowania, przyjęto model ośrodków uniwersyteckich, który przewidywał tworzenie centrów onkologii wbudowanych w istniejącą infrastrukturę uniwersytecką oraz korzystających – w celu prowadzenia terapii i badań – z innych ich zasobów (pacjentów, laboratoriów badawczych i personelu szpitali akademii medycznych).

Rzadko widywałem, aby Mary Lasker i Benno Schmidt mieli w jakiejś kwestii takie samo zdanie – i przegrali. Mary próbowała jeszcze narzucić pewne wytyczne dotyczące centralizacji systemu, ale ponownie przegłosowali ją akademicy.

Prawda była taka, że uniwersytety były niechętne wojnie z rakiem; nie podobała im się także koncepcja budowania centrów onkologii. Mary miała rację, nie darząc ich zaufaniem. Środowisko naukowe koncentrowało się na badaniach podstawowych – na odkryciach laboratoryjnych, dokonywanych nie z myślą o pacjencie, ale o trudno osiągalnej prawdzie.

Środowisko akademickie było przekonane, że program badań klinicznych ograniczy fundusze, jakie przeznaczane są na ich badania. Akademie miały wprawdzie chrapkę na pieniądze, jakimi dysponował Narodowy Instytut Raka, ale wiele z nich wcale nie interesowało się onkologią, zwłaszcza że dziedzina ta wymagała prowadzenia skoordynowanych, celowanych badań, które miały służyć bezpośredniemu zastosowaniu odkryć w opiece zdrowotnej.

Kiedy zostałem ordynatorem oddziału onkologicznego NCI w 1974 roku, często kontaktowałem się z centrami onkologii, gdyż chciałem przekonać je do głębszego zaangażowania się w opracowywanie nowych terapii. Odnosiłem wrażenie, że radzą sobie z tym średnio.

W istocie Yale wyciągnęło mnie z Memorial Sloan Kettering, abym jako dyrektor postarał się uratować tamtejszy ośrodek rakowy. Już po raz kolejny groziła mu utrata statusu „wielodyscyplinarnego centrum onkologii”, nadanego mu przez NCI. Nie spełniał oczekiwań. Grant się kończył, a ośrodek nie miał czym się pochwalić, aby pokazać, że zasłużył na kolejny.

Mimo że chemioterapia narodziła się w Yale, badania kliniczne były słabą stroną ośrodka. Stawiano tu na badania podstawowe. Wszelki postęp naukowy w rozwoju leków na raka piersi, jelita grubego, białaczki czy chłoniaka dokonywał się bez udziału (lub z udziałem niewielkim) lekarzy z centrum onkologii w Yale. Byłem jednak zdania, że instytucja ta może być produktywna, jeśli tylko rozszerzy program badań klinicznych. Nie było tu nawet budynku, który byłby przeznaczony dla pacjentów. Burrow obiecał, że da mi wolną rękę i poprze koncepcję jego budowy. Mając osiem lat doświadczenia na stanowisku dyrektora NCI, a także pracę w Sloan

Kettering, zastanawiałem się, jak zła może być sytuacja? Odpowiedź brzmiała: była fatalna.

W Narodowych Instytutach Zdrowia utworzono specjalny system grantów, którego celem było obsługiwanie centrów onkologii NCI. Wnioski o granty, nazywane grantami pomocowymi ośrodków rakowych [*Cancer Center Support Grants*, *CCSG*], czy krócej: grantami głównymi [*core grants*], to opasłe tomiszcza liczące po ponad tysiąc stron każdy. Sporządzenie ich zajmuje zwykle dyrektorowi rok. W akademiach medycznych sądzi się, że konieczność ich przygotowywania jest głównym powodem, dla którego centra onkologii mają dyrektorów. Napisanie aplikacji grantowej zabiera dyrektorowi zbyt dużo czasu. Powinien móc go poświęcić na kierowanie ośrodkiem i zarządzanie programem badań. Granty te zresztą i tak nie były w opisywanych czasach duże – nie można było z nich opłacić pensji kadry klinicznej i wykonywanych przez nią badań. Połowa pieniędzy z grantów głównych szła na opłacanie dzielonych zasobów laboratoryjnych.

Większość grantów przyznaje się na okres pięciu lat. Dana instytucja nie może po prostu złożyć podania o grant do oceny. Najpierw musi uzyskać pozwolenie NCI, aby podanie w ogóle trafiło do rozpatrzenia.

Jednym z głównych czynników decydujących o zgodzie na procedowanie wniosku jest suma środków, jakie dany uniwersytecki ośrodek medyczny już otrzymał. Jeśli NCI akceptuje wniosek grantowy danego ośrodka i aplikacja grantowa zostaje złożona, NCI tworzy zespół około dwudziestu lekarzy i naukowców, których większość pracuje w innych ośrodkach NCI (również na stanowiskach dyrektorskich) – a zatem rywalizujących o te same fundusze – w celu dokonania wizytacji wnioskującej instytucji, oceny programów opisanych w aplikacji i zaopiniowania ich.

Nazywa się to „oględzinami miejsca” [*site visit*]. Gdy zespół ów dokonuje oględzin, ocenia zaangażowanie instytucji wobec centrum onkologii i uwzględnia takie czynniki, jak dostępna dla centrum przestrzeń oraz finansowanie. Szczególną wagę przykłada do weryfikacji zakresu uprawnień dyrektora oraz tego, w jakim stopniu programy badawcze ośrodka wypełniają predefiniowane standardy. Dotyczą one m.in. liczby publikacji w pismach naukowych, sprawozdań ze spotkań naukowców realizujących programy, efektywnego wykorzystania dzielonych zasobów oraz zakresu współpracy między członkami ośrodka i tak dalej.

Aplikacja grantowa, której przygotowywanie – jak wspomniałem – trwa około roku, miała zostać złożona w dniu, w którym rozpocząłem pracę, to jest 1 lipca 1993 roku. Mój poprzednik, niezadowolony z tego, iż nie został ponownie wybrany na to stanowisko, nie uczynił dla przygotowania wniosku nic. Udałem się do NCI z Burrowem, aby poprosić o trzymiesięczne wydłużenie terminu. Uzyskaliśmy na to zgodę.

W lipcu zapoznawałem się z nowym miejscem pracy. W sierpniu zacząłem prosić szefów poszczególnych programów badawczych o pomoc w pisaniu aplikacji. Ale jako że był to sierpień – okres wakacji – większości z nich nie było w pracy. Zrobiłem, co mogłem, a następnie zarządziłem intensywne działania w tym kierunku we wrześniu. Z trudem udało nam się złożyć wniosek tuż przed ostatecznym terminem, który przypadał na 1 października 1993 roku.

Choć wiedziałem, że centrum onkologii w Yale nie należy do najbardziej dynamicznych, byłem zdruzgotany tym, co ujrzałem wewnątrz. Dwadzieścia lat po otrzymaniu akredytacji od Narodowego Instytutu Raka nie działo się w nim nic. Prowadzone w nim programy badań celowanych, które stanowiły wymóg NCI, nie były warte funta kłaków. Program prób klinicznych prawie w ogóle nie istniał, a mieścił się w kanciapie.

W 1980 roku Yale otrzymało od NCI 1,2 mln dolarów na zbudowanie nowych laboratoriów. Placówki kliniczne były zapuszczone, ciasne i porozrzucane po całym kampusie. Radioterapeuci pracowali w budynku oddalonym o dwie przecznice od oddziałów onkologicznych, w których podawano pacjentom chemioterapię. Nie dawało się komunikować w sposób szybki i łatwy.

Kliniki chirurgii ogólnej mieściły się o kilka pięter wyżej od kliniki onkologii. Biopsja piersi wyglądała tak, że pacjentce wbijano igłę na oddziale onkologicznym, a następnie – ubraną w szpitalny szlafrok – prowadziło się lub wiozło na wózku inwalidzkim do budynku położonego trzy przecznice dalej. Tam przeprowadzano biopsję. Żadna ze specjalizacji chirurgicznych czy diagnostycznych nie była położona w pobliżu.

Poszczególne zakłady zlokalizowane były przy wydziałach, z których się wywodziły. Nie było też miejsca, które można by nazwać ośrodkiem rakowym. Nigdzie nie było nawet znaku, który wskazywałby, że na Yale w ogóle istnieje centrum onkologii. Taka organizacja przysparzała pacjentom cierpienia.

Jednak podobne problemy miała większość ośrodków. Akademia medyczna i szpital mają inne zadania. Misją akademii jest nauczanie, prowadzenie badań i zgłębianie wiedzy. Akademia medyczna ma kształcić przyszłych lekarzy. Szpital natomiast ma być opłacalnym przedsiębiorstwem. Dobry program leczniczy w szpitalu przyciąga pacjentów i przynosi zyski.

Misje akademii medycznej i szpitala rzadko bywają zbieżne. W większości przypadków szpitale to oddzielne organizacje. Nadto, uczelnie nie znoszą programów celowanych, takich jak te, które powoływała ustawa „rakowa". Mantrą przedstawicieli tych ośrodków były „badania zainicjowane przez badaczy". Badania takie mają wypływać prosto z umysłów naukowców nieskażonych żadnymi zewnętrznymi wpływami. Innymi słowy – granty R01.

Centra onkologii miały przyciągać i rozwijać umiejętności lekarzy, którzy potrafią zarówno prowadzić eksperymenty, jak i wykorzystywać ich wyniki. Prace takie mądrze zwą się „badaniami translacyjnymi". Mają one ułatwiać wdrażanie ważnych odkryć laboratoryjnych do praktyki lekarskiej.

Polityka kadrowa uniwersytetów nie ułatwia tego. Celem większości lekarzy na uniwersytecie jest otrzymanie etatu wykładowcy, a jest to niemożliwe bez grantów R01. Dzieje się tak dlatego, że akademie medyczne na dużych uniwersytetach korzystają z pieniędzy grantowych, aby płacić pensje swoim lekarzom oraz naukowcom, i zapinać budżety. Ludzie pracujący w laboratoriach to ci, którzy otrzymują granty R01. Naukowcy prowadzący badania kliniczne – zwykle z udziałem ludzi – nie otrzymują ich. Albo otrzymują, lecz za mało. A bez nich nie mogą awansować.

W tym systemie, w większości przypadków ma się dziesięć lat na zrobienie profesury. Oczekuje się, iż w tym okresie będziesz publikował – i to dużo. Jeśli to się nie uda, musisz odejść, a cały świat dowie się, że nie podołałeś zadaniu. Dziesięć artykułów nie da ci awansu. Rzadko dwadzieścia wystarczy. Zwykle trzeba opublikować najmniej pięćdziesiąt artykułów w prestiżowych pismach naukowych, aby mieć szansę na otrzymanie stanowiska profesora etatowego. Udaje się to badaczom, którzy mogą prowadzić nowe eksperymenty co kilka tygodni, nawet jeśli nie dokonują wielkich odkryć. (Większość nie dokonuje).

Jeśli wpadniesz na dobry pomysł na badanie z udziałem ludzi oraz znajdziesz na nie finansowanie, a będzie ono wymagać przeprowadzenia próby klinicznej, jesteś ugotowany. Przygotowanie badania zajmie rok, zebranie pacjentów – trzy lata, a prześledzenie ich losów – pięć. To dziewięć lat. Nawet jeśli pomysł jest błyskotliwy, w tym czasie zdołasz napisać na jego podstawie najwyżej jeden lub może dwa artykuły. A drugiej szansy nikt ci nie da.

W konsekwencji najlepsi badacze – ci, którzy zmieniają paradygmaty w swoich branżach – są zmuszani do odchodzenia, o ile ich szefowie nie znajdą sposobu na to, by dać im awans z obejściem polityki etatowej. Stąd też w uniwersyteckich ośrodkach rakowych jest duża fluktuacja utalentowanych klinicystów, a pacjenci stale zachodzą w głowę, dlaczego lekarz, który ich przyjmował, już nie pracuje.

W wolno stojących ośrodkach, takich jak MSKCC, jest pełno lekarzy specjalizujących się we wszystkich rodzajach raka, ale, jak wspominałem, istnieje ryzyko, że wykorzystują oni przestarzałe sposoby leczenia. W ośrodkach uniwersyteckich, takich jak Yale, lekarzy jest zwykle za mało. Ci natomiast, którzy już tam są, mają stosunkowo niewielką wiedzę w obrębie swych specjalizacji. Jako że lekarze nie zostawali w centrach onkologii, takich jak Yale, na dłużej, ich walory, podobnie jak i wszystkich ośrodków powołanych na mocy ustawy „rakowej”, zmieniały się co roku.

Odkryłem też, że budżet centrum onkologii był do pewnego stopnia pozorny. Ośrodek taki jak Yale mógł otrzymać od NCI około 75 milionów dolarów, ale jedynie 2 miliony były w formie grantów głównych, którymi mógł zadysponować dyrektor ośrodka. Resztę dawano w charakterze grantów R01, które były przyznawane naukowcom przez akademię medyczną i rozdzielane różnym wydziałom. Dyrektor ośrodka nie miał żadnej kontroli nad tymi pieniędzmi, również tymi, które przypadały badaczom; podobnie jak nad wykorzystywaną przestrzenią.

Tak więc uniwersyteckie centra onkologii dysponowały dzierżawioną kadrą, nie miały niemal żadnej władzy, miały wybrakowany budżet, a w wielu przypadkach ich poszczególne części były porozrzucane w różnych miejscach. Pieniądze, które miały sfinansować nowe budynki, przeznaczane były na inne cele.

Yale od 20 lat było centrum onkologii akredytowanym przez NCI. Stanowiło dla NCI wydatek 40 milionów dolarów, a kwota ta

dystrybuowana była poprzez granty główne [*core grants*] (w co nie wliczają się pieniądze związane z grantami R01). Yale jednak nie działało tak jak powinno.

Gdy tylko się o tym przekonałem, podzieliłem się moimi smutnymi przemyśleniami z wiceszefem centrum, wybitnym biologiem komórkowym. Ten pochwalił się tym, że w ciągu ostatnich pięciu lat nie odbyło się ani jedno spotkanie kadry jego własnego programu badawczego – programu, który miał połączyć wysiłki badawcze naukowców z centrum onkologii Yale.

Kiedy w rozmowie z innym naukowcem, wybitnym immunologiem i kierownikiem immunologicznego programu badawczego ośrodka, wyraziłem obawę, że grant nie zostanie przyznany nam ponownie, mój rozmówca machnął ręką. „Daj spokój, Vince, nie ma mowy, żeby NCI odrzuciło aplikację grantową swojego byłego dyrektora” – powiedział. Nie byłem tego pewien.

Zanim odszedłem z NCI, poprosiłem Krajową Radą Doradczą ds. Raka o opracowanie ściślejszych wytycznych dla ośrodków posiadających akredytację NCI. Zajęło to sześć lat, ale w końcu NCAB sformułowała je. Należało spełnić siedem kryteriów, aby instytucja mogła być uznana za kompleksowe centrum onkologii [*comprehensive center*]. Najważniejszym było zaangażowanie instytucjonalne, mierzone zasobami dostarczanymi centrum. Następne dotyczyło zakresu uprawnień dyrektora nad dostępną przestrzenią, personelem i budżetem przeznaczonym na badania. Wymagano również możliwego do zrealizowania programu prób klinicznych oraz zorganizowanego, funkcjonującego programu badań, sensownego budżetu przeznaczonego na nie oraz wystarczająco szerokiego zakresu programów badawczych (który powinien obejmować też prace dotyczące profilaktyki).

Jak na ironię, centrum onkologii Yale znalazło się w grupie ośrodków ocenianych jako pierwsze wedle nowych wytycznych. Wiedziałem, że nie mamy szans na spełnienie kryteriów.

Oględziny, które nastąpiły cztery miesiące później, były dla mnie ciężką próbą. Robiliśmy dobrą minę do złej gry. Odrobinę koloryzowaliśmy. Mówiliśmy, że rozmowy w korytarzu stanowią w istocie formalne spotkania programowe, a dziekan Szkoły Medycznej zapewniał zespół wizytujący, że ja mam pełnię władzy nad wszystkim, co się tu dzieje.

Prezydent szpitala obiecał długofalową, permanentną pomoc, ale obietnicy nie spełnił. Nawet nowy prezydent Yale, Rick Levin, obiecał zespołowi wizytującemu, że za pięć lat, gdy granty będą odnawiane, ośrodek rakowy będzie miał już nowy, własny budynek.

Podczas sesji, w czasie której zespół wizytujący spotyka się z samym dyrektorem centrum, wymamrotałem, że trudno nam było spełnić kryteria, których sformułowanie kiedyś sam zaproponowałem. Jeden z członków zespołu, mój były podopieczny, wówczas dyrektor jednego z centrów onkologii akredytowanego przez NCI, teatralnym szeptem powiedział: „Poetycka sprawiedliwość".

Członkowie zespołu stwierdzili, że są rozczarowani słabym zaangażowaniem instytucjonalnym Yale w ośrodek, zawiedzeni zapóźnioną sekcją onkologii klinicznej i przerażeni brakiem badań. Zostali zapewnieni, że pod moim kierownictwem wiele się zmieni.

Nie powinniśmy byli otrzymać grantu, jednak dostaliśmy go. Wybitny immunolog miał rację: trudno było odrzucić wniosek byłego dyrektora NCI. Yale sprytnie postąpiło, zatrudniając mnie.

Choć było rzeczą niezwykłą, aby były dyrektor NCI znalazł się na cenzurowanym, dość powszechne było to, że ośrodek rakowy otrzymał finansowanie, mimo iż nie zasługiwał na nie. W początkowym okresie obowiązywania ustawy „rakowej" finansowano dwa ośrodki, które nie dowoziły wyników: Dana-Farber Cancer Institute w Bostonie oraz Fred Hutchinson Cancer Research Center w Seattle. (Ośrodki te stały się później znakomitymi instytucjami). W obu przypadkach senatorzy interweniowali w NCI, domagając się bez ceregieli przyznania dla tych centrów finansowania. Ale nawet bez interwencji państwa istnieje furtka, która pozwala NCI wznowić grant w szczególnych okolicznościach – by dane centrum mogło pozbierać się do kupy. W przypadku wielu ośrodków, takich jak Yale, Herbert Irving w Columbii, NYU oraz w Comprehensive Cancer Center na Uniwersytecie Miami, wydłużenie grantów stanowiło polityczną przysługę, mającą na celu oszczędzenie wstydu utraty akredytacji NCI. Niemniej, te ośrodki również zaczęły później świetnie funkcjonować.

Dwukrotnie sprawiłem, wygładzając nieco fakty, że wniosek Yale o grant został zaakceptowany. Pracowałem przy tym nad rozbudowaniem ośrodka, a może nawet zbudowaniem go w ogóle. Doprowadzało mnie to do szału.

Szpital i akademia medyczna nie były w stanie dogadać się w żadnej sprawie. Szpital nie chciał mieć nic wspólnego z programem badawczym centrum onkologii, a akademia medyczna nie chciała, aby jakakolwiek część ośrodka była w całości poświęcona programowi onkologicznych badań klinicznych. Szkoła potrzebowała przestrzeni laboratoryjnej. Szpital opracował nawet własny plan przeznaczenia 25 milionów dolarów na onkologiczną placówkę kliniczną. Jednakże dziekan Szkoły Medycznej wyszedł ze spotkania, gdy dowiedział się, że plan nie zakłada stawiania nowych laboratoriów. Kłócili się nawet o nazwy. Yale preferowała nazwę Centrum Onkologii Yale[1] [*Yale Cancer Center*], bo tym właśnie mieliśmy być. Prezydent szpitala chciał, aby ośrodek nosił nazwę Centrum Onkologii Yale–New Haven[2] [*Yale–New Haven Cancer Center*]. Kadra Szkoły Medycznej odrzuciła tę propozycję, gdyż ich zdaniem sprawiała wrażenie, że w tym ośrodku nie będzie żadnych programów badawczych.

Często dochodziło do tego rodzaju niemądrych przepychanek. W szpitalu sądzono, że naukowcy z akademii medycznej to snoby, które mają gdzieś interes ekonomiczny placówki. Tymczasem trzeba o nie zadbać i dlatego w nazwie powinna widnieć marka szpitala. W akademii życzono sobie, by szpital uznał, iż centrum onkologii należy do uczelni Yale. I że nazwa Yale jest najważniejsza. Naukowcy chcieli uniknąć tworzenia wrażenia, że pracują na rzecz szpitala. Pragnęli też, aby zyski z działalności szpitala szły na finansowanie badań, na co szpital nie chciał się zgodzić. Taka atmosfera panowała tam jeszcze w czasach, gdy byłem rezydentem. Kiedy wróciłem jako dyrektor centrum onkologii, byłem zdumiony, że nic się nie zmieniło.

W końcu doszło do tego, że akademia i szpital wydały 150 tysięcy dolarów na firmę doradczą, która natychmiast zatrudniła jednego z moich byłych współpracowników z NCI, w celu przeprowadzenia analizy sytuacji. Rok później konsultanci przedstawili prezentację, zarekomendowali rozwiązania, które ja już proponowałem, a z których najważniejsze brzmiało, by centrum onkologii uczynić wspólną inicjatywą akademii medycznej i szpitala. Konsultanci radzili też budowę nowego budynku placówki onkologicznej. Prezentacja odbyła się w małym pokoiku, a zjawiło się na niej jedynie kilkoro ludzi. Prezydent szpitala nie zechciał przybyć.

Nie opowiadam o tym, aby łajać Yale, choć uniwersytet ten nie wywiązał się ze swoich obowiązków w wojnie z rakiem i nie traktował swoich

pacjentów najlepiej. Mary Lasker miała rację. Te same problemy dotyczyły centrów onkologii przy Uniwersytecie Nowojorskim, Columbii, Albert Einstein Medical College, Jefferson Medical College, Uniwersytecie Chicagowskim, Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego, Uniwersytecie Kalifornijskim w Los Angeles, Uniwersytecie Miami, Uniwersytecie Kolorado, Uniwersytecie Georgetown, Uniwersytecie Duke'a, Uniwersytecie Alabamy, Uniwersytecie Wirginii, Wake Forest University, Uniwersytecie Emory, Uniwersytecie Hawajskim czy Northwestern University, a to i tak tylko kilka najbardziej typowych przypadków tego zjawiska.

Wniosek z tego, że wbrew marzeniom o świadczeniu doskonałej opieki zdrowotnej dla wszystkich ludzi w każdej z tych placówek, żadna instytucja nie może leczyć wszystkich rodzajów raka. Nie jest to oryginalny pogląd; nie mówi się o tym głośno, ale każdy to wie. Wszyscy dyrektorzy ośrodków uniwersyteckich wiedzą, że centra onkologii NCI są wtłaczane do nieprzystępnego systemu, oraz że ta sytuacja wymaga poprawy. Wszyscy chcieliby, aby się to zmieniło. Mówią o tym w prywatnych rozmowach, ale nigdy publicznie. Nie chcą stracić pieniędzy z grantów i pracy. Wielu boi się nawet krytykować własną instytucję z obawy o oskarżenie o „brak koleżeńskości".

Każdego roku konsultuję leczenie około dwustu osób. Najczęściej odsyłam je do lekarzy pracujących w innych centrach onkologii, które, pomimo swoich niedociągnięć, są miejscami, w których odkrywa się nowe terapie. To, jakie miejsce zarekomenduję, wynika jednak z tego, na jaki typ nowotworu zapadł człowiek. Często nie kieruję ich do lekarzy z mojego własnego ośrodka, nawet jeśli mieszkają w sąsiedztwie. Bo dobry ośrodek nie oznacza wcale tego, który jest blisko miejsca zamieszkania.

Centra onkologii – wbrew zamierzeniom, z jakimi były tworzone – nie są miejscami, w których można załatwić wszystko. Po większości z nich można się spodziewać, że świadczą nowoczesną, wysokiej jakości opiekę zdrowotną, która jest taka sama, jak opieka w dowolnym innym dużym szpitalu. Stany Zjednoczone są pod tym względem wyjątkowe. Dobre programy realizowane przez centra onkologii, prowadzące do opracowania innowacyjnych terapii dla chorych na raka – jakich niektórzy potrzebują, aby przeżyć – nieustannie się zmieniają. W latach 70. i 80. najlepszymi miejscami na leczenie chłoniaków były NCI, Stanford oraz Dana-Farber.

Tam wynaleziono większości terapii, które do dziś się stosuje. Stanford i Farber nadal wiodą w kraju prym, jeśli chodzi o leczenie chłoniaków, ale program NCI został zarzucony. NCI jest obecnie dobrym miejscem do leczenia czerniaka złośliwego, a nadto stosuje innowacyjne podejście wobec immunoterapii.

Program chłoniaków w Sloan Kettering nie spełniał standardów pierwszorzędnego ośrodka rakowego, kiedy zacząłem tam pracę w późnych latach 80., i do dzisiaj nadrabia zaległości. Jest jednak obecnie jednym z najlepszych ośrodków terapii raka piersi, nowotworów dziecięcych, urologicznych i neurologicznych, by wymienić tylko kilka. W Yale najlepiej leczy się chłoniaka skórnego komórek T. Ale to wszystko. Program onkologii urologicznej w Yale jeszcze do niedawna był w stanie zawieszenia, gdyż brakowało dobrych badaczy klinicznych w dziedzinie chemioterapii i onkologii radiacyjnej, którzy wspieraliby pracujących przy nim świetnych chirurgów.

Mayo Clinic świadczy znakomitą opiekę zdrowotną dla zwykłych guzów, ale nie wysyłałbym tam osoby potrzebującej terapii kreatywnej lub nowatorskiej. Centrum onkologii Perlmuttera przy Uniwersytecie Nowojorskim zawsze było bardzo dobrym miejscem, jeśli chodzi o operacje chirurgiczne guzów mózgu (do niedawna było lepsze od sąsiadującego z nim Sloan Kettering), ale nic ponadto.

Najlepszą placówką, jeśli chodzi o leczenie białaczki u dorosłych, jest MD Anderson w Houston (Teksas).

Dana-Farber ma zdecydowanie najlepszy program leczenia szpiczaka mnogiego, raka szpiku kostnego. Do czasu, kiedy Larry Norton przybył do MSKCC, w leczeniu raka piersi przodował ośrodek rakowy Uniwersytetu Pittsburskiego.

I tak dalej, dla każdego rodzaju raka. Ale sytuacja nieustannie się zmienia.

Centra leczenia raka wolą, żeby pacjenci nie wiedzieli o ich niedomaganiach. W istocie tym, co napisałem powyżej, narażam się wielu moim współpracownikom z tych instytucji. Aby zilustrować, jak drażliwa jest to kwestia, przywołam dawne zdarzenie, które miało miejsce w czasach, gdy dopiero co wynaleziono terapię na chorobę Hodgkina i stosowano ją zaledwie w kilku ośrodkach. Brałem udział w konferencji razem z kilkoma innymi specjalistami od chłoniaka Hodgkina. Widowni, na

której zasiadali dziennikarze naukowi, przedstawiliśmy, co dana instytucja musi robić, aby właściwie leczyć pacjentów. Jedna z dziennikarek podniosła rękę i skierowała pytanie do kierownika panelu, dr. Saula Rosenberga, wybitnego specjalisty od chłoniaków z Uniwersytetu Stanforda. „Doktorze Rosenberg, ile placówek w kraju jest w stanie to robić w opisany sposób?” – zapytała.

Saul spojrzał na sufit i zawahał się. W zamyśleniu gładził się po brodzie. „Około dwunastu” – odpowiedział. Treść kolejnego pytania była oczywista jeszcze zanim podał odpowiedź. Istotnie w górę wystrzeliły wszystkie ręce. „Których dwanaście?” – pierwsza wskazana osoba spytała o to, co chcieli wiedzieć wszyscy.

Saul popadł w konsternację. Odpowiedź na to pytanie oznaczała, że wiele instytucji nie było w stanie należycie leczyć choroby Hodgkina. Powinniśmy byli spodziewać się takich pytań i wcześniej przygotować taką odpowiedź. Ale tego nie zrobiliśmy.

Saul stał przed mikrofonem, a na jego odpowiedź czekało sześćdziesięciu dziennikarzy naukowych.

Saul w końcu odmówił wymienienia tych dwunastu ośrodków. Ale to nie był koniec tej historii. Kiedy dyskusja się zakończyła, każdy z panelistów został otoczony przez dziennikarzy gazet z różnych miast, domagających się odpowiedzi na pytanie, czy ich ośrodki należą do tych dwunastu.

Zaczepiła mnie Joann Rodgers, drobna nieustępliwa dziennikarka naukowa z gazety „News American” wydawanej w Baltimore. „Vince, czy Johns Hopkins to jeden z tych ośrodków?” – spytała.

Przez chwilę stałem sparaliżowany, gdyż wiedziałem, że jeśli powiem prawdę, rozpęta się piekło. Ale odpowiedziałem. Po pierwsze, pacjenci mają prawo wiedzieć. Po drugie, wiedziałem, że Joann, która mierzy ok. 150 cm wzrostu, mi nie odpuści. „Nie” – odpowiedziałem cicho.

Następnego dnia w „News American” pojawił się artykuł autorstwa Joann, wyliczający niedociągnięcia szpitala Johnsa Hopkinsa. Mój telefon przez parę dni nie przestawał dzwonić. Pracujący w ośrodku radioterapeuta i onkolog kliniczny strasznie mnie zbesztali. Obaj byli moimi dobrymi znajomymi. Musiałem im tłumaczyć różnicę między opieką niegdyś uznawaną za pierwszorzędną, świadczoną w ramach pojedynczych specjalizacji, a nowym podejściem wykorzystującym nowe terapie, które łączyły różne specjalizacje.

Powiedziałem prawdę. W tamtym okresie największą szansę na wyleczenie choroby Hodgkina dawała terapia w jednym z dwunastu ośrodków w kraju. Nie należał do nich Szpital Johnsa Hopkinsa. Prawda boli. I czasem uderza po kieszeni.

Smutna wiadomość jest taka, że model uniwersyteckich centrów onkologii NCI jest wadliwy[3]. A jeśli zachorujecie na raka, który może okazać się śmiertelny, nie możecie zakładać, że najbliższy wam ośrodek leczenia raka świadczy opiekę zdrowotną na odpowiednio wysokim poziomie.

Nie ma wątpliwości co do tego, że centra onkologii są kluczowym ogniwem w walce z nowotworami w Stanach Zjednoczonych. Jednakże ośrodki te różnią się między sobą, a żaden z nich nie potrafi wyleczyć wszystkich rodzajów raka u wszystkich ludzi. Te centra to przede wszystkim ludzie, którzy w nich pracują. Najlepsze ośrodki zapewniają im zasoby, dzięki którym mogą działać jako zespół w środowisku, które umożliwia im rozwijanie ich talentów na korzyść pacjentów.

Przebicie się do tych miejsc, do tych lekarzy, wymaga wiedzy, której większość pacjentów nie ma. Dlatego właśnie często kieruje przyjaciół i przyjaciół przyjaciół do konkretnych instytucji. Dlatego właśnie PDQ [Lekarska Baza Danych] jest taka pomocna. Leczenie się w ośrodkach, które nie są położone w sąsiedztwie, wymaga od towarzystw ubezpieczeniowych elastyczności, a tego części ludzi brakuje. Ustawa o przystępnej opiece zdrowotnej[4] [*Affordable Care Act*] tylko pogorszy sprawy. ACA skupia się na redukowaniu kosztów, a ciałem, które to monitoruje, jest Niezależna Rada Doradcza ds. Płatności [IPAB] będąca kopią Brytyjskiego Narodowego Instytutu Zdrowia i Usprawnienia Opieki Zdrowotnej [*British National Institute for Health and Care Excellence*, *NICE*], który ocenia, przed wydaniem pozwolenia na pokrycie kosztów, czy nowe kuracje są opłacalne. NICE często stwierdza, że nowe, ratujące życie terapie na raka nie są opłacalne, co w istocie stanowi racjonowanie opieki zdrowotnej. W każdym systemie racjonowania opieki zdrowotnej nowe terapie rakowe są na samym końcu listy. A jako że branża zmienia się bardzo szybko, przyszłe terapie wymyśla się dzisiaj. Nowe mogą łatwo przejść niezauważone, przez co staną się w przyszłości niedostępne dla pacjentów.

Niektóre kuracje są niezwykle obiecujące. Gdyby w pełni wykorzystano ich potencjał w leczeniu ludzi, myślę, że każdego roku zdrowiałoby dodatkowo 100 tysięcy osób.

To wymaga współdziałania wszystkich członków zespołów, odpowiedniego zaplecza, rozmaitych zasobów przeznaczonych do badań klinicznych oraz mądrych decyzji doświadczonych lekarzy.

Z problemami można sobie radzić. Sloan Kettering jest jednym z przykładów, a Yale kolejnym.

Kiedy odszedłem ze Sloan Kettering, pozostawiłem na swoim biurku kopię mojego planu strategicznego dla szpitala. To niesamowite, ale po moim odejściu zaczęto go wprowadzać w życie. W ciągu kilku następnych lat przyjaciele z MSKCC mówili mi, że wdrożono kolejny element planu. Pewnego dnia, po kolejnym tego rodzaju telefonie, wykreśliłem ostatni punkt z listy. MSKCC zrealizowało wszystkie postulaty. I w pełni wykorzystywało swój potencjał.

Podobnie jak Yale.

W 2006 roku, trzydzieści dwa lata po tym, jak uczelnia otrzymała akredytację, rozpoczęliśmy budowę budynku centrum onkologii w Yale. W końcu uniwersytet miał mieć ośrodek rakowy z prawdziwego zdarzenia. Jak na ironię, gdy ukończono budowę, placówkę nazwano Smilow Cancer Hospital od nazwiska głównego fundatora. W obrębie budynku nigdzie nie wspomina się o nazwie Yale Cancer Center. A jednak po raz pierwszy w historii Yale zaprzęga wysiłki swoich badaczy w służbie chorych na raka.

W ostatnich dziesięciu latach Yale dojrzało, podobnie jak wiele innych ośrodków. Przez pierwszych piętnaście lat swojego istnienia wiele z nich było bezużytecznych. Lekarz i zwykły człowiek mogą zachodzić w głowę, ilu ludzi odeszło z racji tego, co miłosiernie moglibyśmy nazwać początkowymi trudnościami w spełnianiu obowiązków wynikających z toczenia wojny z rakiem.

Pomimo wszystkich naszych niedociągnięć, Stany Zjednoczone mają najlepszą onkologiczną opiekę zdrowotną na całym świecie. Nie wszyscy pacjenci leczą się w centrach onkologii, nie ma zresztą takiej potrzeby. Opiekę tę często mogą świadczyć zwykłe szpitale. Najwyższej klasy opieki zdrowotnej wymagają głównie skrajne przypadki, w których szanse przeżycia pacjenta wynoszą 15 proc. lub mniej, albo które zostały zdiagnozowane w zaawansowanym stadium. Standardy zarządzania

badaniami nad rakiem zmieniają się niemal z dnia na dzień. W ośrodkach cały czas powstają nowe terapie. Gdy ktoś choruje na ciężki rodzaj raka, który zagraża jego życiu, często najlepszym rozwiązaniem jest udanie się do centrum, w którym powstaje właśnie nowa terapia.

Jestem lekarzem klinicystą. I gdyby ktoś, jak niegdyś Joann Rodgers, zażądał ode mnie odpowiedzi na pytanie, czy ośrodki rakowe zawsze świadczyły swoim pacjentom najlepszą możliwą opiekę, to musiałbym odpowiedzieć uczciwie: mogliśmy działać lepiej.

[1] Od nazwy własnej uczelni – przyp. Kurhaus.

[2] Od nazwy własnej szpitala klinicznego – przyp. Kurhaus.

[3] Gordon Zubrod i Tom Frei, którzy stworzyli na NCI odpowiednie środowisko dla prowadzenia badań oraz dokonywania odkryć, w końcu odeszli do pracy w programach uniwersyteckich. Zubrod objął stanowisko w zdezorganizowanym ośrodku rakowym na Uniwersytecie Miami i nie zdołał go uporządkować przed odejściem na emeryturę. Frei udał się na Harvard. Kiedy poskarżyłem się mu, jak mają się sprawy na Yale, odpowiedział: „Vince, pierwszych pięć lat na Harvardzie to były najgorsze lata mojego życia”.

[4] Potocznie zwana *Obamacare* – przyp. tłum.

Rozdział 10
ŚMIERĆ RAKA

Od chwili rozpoczęcia wojny z rakiem w 1971 roku wydaliśmy na badania onkologiczne ponad 100 mld dolarów. Moglibyście spytać, czym możemy się pochwalić. Jeśli wierzyć prasie: niczym szczególnym. Sharon Begley opublikowała 5 września 2008 roku w tygodniku „Newsweek" artykuł „Rethinking the war on cancer"[1] (pol. Trzeba przemyśleć na nowo wojnę z rakiem). Gina Kolata na pierwszej stronie „New York Timesa" 23 kwietnia 2009 roku napisała: „Forty years' war: advances elusive in the drive to cure cancer"[2] (pol. Wojna czterdziestoletnia: perspektywa zwalczenia raka wciąż odległa). Natomiast w 2013 roku na rynek trafiła książka dziennikarza Cliftona Leafa *The truth in small doses: why we're losing the war on cancer – and how to win it*[3] (pol. Prawda w małych dawkach: dlaczego przegrywamy walkę z rakiem – i co zrobić, by ją wygrać), stanowiąca rozwinięcie jego artykułu opublikowanego w magazynie „Fortune" w 2004 roku.

Media jednym głosem bębnią: przegrywamy wojnę z rakiem.

Autorzy powyższych i innych, im podobnych, publikacji mylą się. Od kiedy wypowiedzieliśmy rakowi wojnę, dowiedzieliśmy się na temat nowotworów bardzo wiele. Nasza wiedza z każdym dniem jest coraz większa. Dowody jasno wskazują na to, że wygrywamy tę wojnę.

Po pierwsze, całkowicie zmieniły się statystyki dotyczące umieralności. Choć przewidywano, że będzie inaczej, ogólna liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych w 1990 roku zaczęła spadać. Od tamtej pory zmniejszyła się o 25 procent. Spadła również umieralność na najczęściej występujące nowotwory: w przypadku raka piersi – o 25 proc., raka jelita grubego – o 45 proc., prostaty – o 68 procent. W przypadku białaczki i chłoniaka wskaźnik ten poprawił się jeszcze bardziej.

Ma to potężne konsekwencje nie tylko dla ludzkiego życia, ale również dla amerykańskiej gospodarki. Ekonomiści Kevin Murphy i Robert Topel z Uniwersytetu Chicagowskiego przygotowali niezależną analizę poświęconą temu, jakie korzyści ekonomiczne płyną z poprawy stanu zdrowia siły roboczej[4]. Największy zwrot z inwestycji w ochronę zdrowia przyniosły działania nakierowane na choroby układu krążenia. Zmniejszenie umieralności na te schorzenia dało gospodarce amerykańskiej 30 bln dolarów. Autorzy analizy twierdzą jednocześnie, że 20-proc. spadek umieralności na nowotwory przynosi gospodarce oszczędności rzędu 10 bln dolarów. Tak więc zmniejszenie liczby zgonów z tego powodu o 25 proc. przynosi gospodarce tysiąc razy tyle, co zainwestowano w badania nad rakiem. Z samego choćby ekonomicznego punktu widzenia wojna z rakiem okazała się świetną inwestycją. Coraz częściej udaje się wyleczyć raka. Nawet jednak, gdy jest to niemożliwe, choroba nowotworowa może dla wielu ludzi stać się dającą się leczyć chorobą przewlekłą – a nie zabójcą. Zdumiewające w tym wszystkim jest, że spadek umieralności na raka wynika głównie z udoskonalenia i upowszechnienia istniejących od dawna technologii: okaleczające operacje chirurgiczne, takie jak radykalna mastektomia, zostały wyparte przez udoskonalone zabiegi, które przynoszą lepsze efekty. Udoskonalono sprzęt służący radioterapii, dzięki czemu można dziś naświetlać guza, nie niszcząc otaczającej go zdrowej tkanki. Opracowano leki, które zapobiegają nudnościom i wymiotom – które są zmorą chemioterapii – co pozwala lepiej znosić kurację. Poprawiło to skuteczność tradycyjnych metod, a do tego umożliwiło stosowanie terapii kombinacyjnych. Przeżywalność cierpiących na raka wzrosła, a chorzy lepiej znoszą leczenie. Jednocześnie badania podstawowe, sfinansowane w ramach wojny z rakiem, bardzo wiele nas o tej chorobie nauczyły. Ich wyniki są ciągle wdrażane do praktyki lekarskiej, więc najlepsze dopiero przed nami. Prasa powinna raczej świętować zwycięstwo, niż biadolić o porażce.

Jednym z czynników postępu, jaki się dokonał, jest zmiana paradygmatu w myśleniu o raku.

W ciągu ostatnich 50 lat w leczeniu onkologicznym dokonały się trzy zwroty. Pierwszy polegał na ustaleniu, że chemioterapia kombinacyjna może leczyć nowotwory w zaawansowanym stadium. To doprowadziło do spadku odsetka umieralności z powodu białaczek i chłoniaków (to na tych

chorobach testowaliśmy pierwsze terapie). W kolejnym kroku natomiast – do powstania chemioterapii adiuwantowej polegającej na łączeniu kuracji lekowej z operacją chirurgiczną i/lub radioterapią. Dzięki temu spadła umieralność z powodu powszechnie występujących nowotworów, takich jak rak piersi czy rak jelita grubego.

Drugi zwrot wynikał z analiz, które dowiodły skuteczności terapii celowanej molekularnie – polegającej na uderzaniu lekiem w konkretne miejsce, w którym doszło do zmian charakterystycznych dla pewnego rodzaju raka. Można było dzięki niej zamienić chorobę dotąd śmiertelną w chorobę przewlekłą, która nie skraca naturalnego czasu trwania życia pacjenta. To odkrycie ma dziś zastosowanie np. w leczeniu raka płuc czy czerniaka.

Trzeci zwrot wiązał się ze zrozumieniem, iż immunoterapia – nastawienie układu odpornościowego chorego w walce z rakiem – odgrywać może istotną rolę w procesie leczenia większości osób. Choć jest to stosunkowo świeże odkrycie, zdążyło ono już mocno wpłynąć na sposób leczenia chorych z zaawansowanym czerniakiem (dawniej nowotwór bardzo oporny na terapię), cierpiących na białaczkę czy chłoniaka.

Wymienione wyżej zmiany w sposobie myślenia onkologów pomogły nie tylko lepiej zwalczać raka i wydłużyć życie pacjenta, ale walnie przyczyniły się też do polepszenia komfortu chorych. Dla większości z nich brutalne terapie polegające na dokonywaniu okaleczających amputacji to już przeszłość. Pod względem kulturowym natomiast zmieniło się wszystko.

Ludzie, którzy słyszą tę diagnozę, nie muszą już ukrywać się czy narażać na ryzyko, że zostaną uznani za wyrzutków społecznych. Rak stał się chorobą, którą przeżywać można w sposób otwarty. Do tego stopnia, że ma nawet swój kolor, w który można się przywdziać. Każdego października na świecie pojawiają się różowe pokrywki do kawy, różowe wstążki, różowe buty futbolowe, różowe kije bejsbolowe będące symbolami świadomości o istnieniu raka. Osoby cierpiące na nowotwory są obecnie uznawane za wojowników – ludzi, którzy stawiają im czoła. I co więcej – ludzi, którzy mają szansę zwyciężyć. Nie ofiary. Wiedza onkologiczna, którą zdobyliśmy, zapiera dech w piersiach. Dotychczasowe postępy w jej rozwoju wyjaśnię w dwóch etapach. Po pierwsze, opiszę to, czego dowiedzieliśmy się na temat samego raka. Jest to bestia, którą znamy dziś

znacznie lepiej niż wtedy, gdy wypowiedzieliśmy jej wojnę. Po drugie, opowiem o terapiach będących owocem wojny z rakiem oraz o tym, w jaki sposób dzięki nim choroba niegdyś śmiertelna, staje się chorobą przewlekłą.

W marcu 2011 roku wziąłem do ręki egzemplarz pisma medycznego „Cell", jednego z najważniejszych periodyków naukowych. Moją uwagę przykuł artykuł „Cechy wyróżniające nowotwory: nowe pokolenie"[5]. Po pierwsze, jego autorem był Bob Weinberg. Wszystko, co pisze Weinberg, warte jest przeczytania. Weinberg, członek-założyciel Instytutu Badań Biomedycznych im. Whiteheada oraz profesor biologii w Massachussetts Institute of Technology (MIT), zasłynął jako autor badania, które wykazało, że nowotwory u gryzoni wywołują pewne szczególne geny, zwane onkogenami. Położył on tym samym podwaliny pod teorię komórkową powstawania nowotworów.

Bob jest nie tylko wybitnym naukowcem, ale również świetnym pisarzem. Jedna z jego pozycji, *The Biology of Cancer*[6], jest tak znakomicie napisana, że trzymam ją w uchwycie na książki wbudowanym w mój rower stacjonarny. Czytam ją codziennie. Powtarzam: jest świetna.

Artykuł Weinberga na temat cech wyróżniających raka nie był kolejnym jakimś tam artykułem. Dokładnie jedenaście lat wcześniej, Bob i jego współpracownik, dr Douglas Hanahan, w tym samym periodyku opublikowali artykuł „Cechy wyróżniające nowotwory"[7], w którym wyszczególnili sześć cech wspólnych dla wszystkich komórek rakowych.

Nowy artykuł stanowił zatem uaktualnienie i rozwinięcie wcześniejszej pracy autorów. Dawał szerszy obraz: jeśli wszystkie rodzaje nowotworów mają sześć istotnych wspólnych cech, oznacza to dla nas radykalne ograniczenie liczby celów, jakie musimy zaatakować, żeby zwalczyć raka. Jeśli bowiem uderzymy w tych sześć cech, nasze działania przyniosą jednoczesny efekt w przypadku wielu rodzajów nowotworów.

Na oba artykuły powołano się w innych tekstach naukowych łącznie ponad 15 tysięcy razy. Większość naukowców nigdy nie osiąga takiego poziomu cytowalności nawet w odniesieniu do wszystkich prac, jakie napisali w trakcie całej swej kariery. Pierwszy ze wzmiankowanych tekstów to najczęściej cytowany artykuł w historii pisma „Cell". Oznacza to, że mnóstwo badaczy powołuje się na niego w swych pracach. Jest niebywale istotny dla współczesnej onkologii.

W drugim artykule, opublikowanym w 2011 roku, Weinberg i Hanahan dopracowali opis wyróżników raka dzięki informacjom pozyskanym z badań na zwierzętach oraz z pomiarów biochemicznych, których wykonanie nie było możliwe dziesięć lat wstecz. Do wcześniejszego zestawu dodali dwa nowe wyróżniki. Gdy więc brałem do ręki „Cell", wiedziałem już, że artykuł będzie wciągający. I taki właśnie się okazał.

Cechy wyróżniające wszystkich komórek rakowych, wedle Weinberga oraz Hanahana, są następujące: nieograniczony potencjał replikacyjny; wytwarzanie własnych czynników wzrostowych; niewrażliwość na zewnętrzne czynniki wzrostowe; oporność na apoptozę; zdolność do indukowania angiogenezy (tworzenie własnej sieci naczyń krwionośnych); rozregulowanie gospodarki energetycznej komórki; inwazyjność i zdolność do tworzenia przerzutów.

Postaram się to wytłumaczyć.

Komórka rakowa jest na początku zupełnie normalną dorosłą komórką ściśle upakowaną obok innych typowych komórek. Ciałka komunikują się z sobą przez związki sygnałowe na zasadach przypominających wciśnięcie brzęczyka w interkomie. Zależnie od organu, w którym znajduje się komórka, sygnały zwykle mówią: „Siedź spokojnie, wykonuj swoją pracę, produkuj proteiny, wydalaj odpady, ale choć może bardzo chcesz, nawet nie myśl o dzieleniu się".

Jednakże za kulisami komórkowego życia zachodzą już pewne zmiany, o których nie wie jeszcze komórka, która wkrótce ma się stać komórką rakową. Geny odpowiedzialne za powstrzymywanie procesu niepożądanego, niebezpiecznego dzielenia się komórki mogły zostać wskutek mutacji lub dziedziczenia uszkodzone – przez co nie mogą odpowiadać w sposób prawidłowy [na sygnały]. Nie oznacza to, że takie komórki są już rakowe. Ale mogą się nimi stać.

Takie nieprawidłowości mogą być sprawą rodzinną i ujawniać się w postaci dziedzicznych nowotworów. Zwykle potwierdzamy to w procesie zbierania historii choroby w rodzinie. Nieprawidłowości mogą też jednak pojawić się, gdy nasze geny bombardowane są szkodliwymi, niszczącymi substancjami (na przykład substancjami chemicznymi w dymie papierosowym, które wywołują raka płuc), które wywołują zmiany strukturalne zwane mutacjami (na przykład w raku jelita grubego). Inną przyczyną zmian może być wirus wywołujący raka – atakuje on geny

odpowiadające za wzrost komórki, indukując jej podział (tak jak to czyni wirus brodawczaka ludzkiego, który wywołuje raka szyjki macicy). Wirus nie jest groźny, dopóki geny odpowiedzialne za wzrost działają bez zarzutu.

Aby powstała zmiana nowotworowa, musi dokonać się coś jeszcze – kolejna mutacja, skopiowanie genu albo nieprawidłowość w jakiejś części genu hamującego proces proliferacji komórkowej. Dopiero wtedy komórka zaczyna otrzymywać miarowy sygnał i zaczyna się dzielić. Replikuje się, oglądając się za siebie w oczekiwaniu na kuksańca od genu supresorowego. Jednak, jeśli ten został uszkodzony, kuksańca za niesłuchanie poleceń nie będzie. To są właśnie dwa pierwsze wyróżniki raka: długotrwały, nieograniczony proces namnażania się komórek oraz wyłączenie systemu hamowania tego rozrostu (działającego w normalnej komórce). Komórka rakowa jest jak samochód staczający się po zboczu – wciąż przyspiesza, bo hamulce nie działają.

Życie zalążkowej komórki nowotworowej wcale nie jest łatwe; z tego powodu nie umieramy na raka od razu, we wczesnym dzieciństwie. Wiele komórek, które mogą stać się nowotworowe, wcale się nimi nie staje. Potencjalna komórka nowotworowa musi bowiem zmierzyć się z pewnymi wyzwaniami, żeby kontynuować swój rozwój. Na przykład musi nauczyć się obchodzić mechanizm genetycznie zaprogramowanego samobójstwa.

Organizm ludzki w formie zarodkowej przechodzi przez etapy, w których przypomina naszych odległych przodków. Na przykład tymczasowo wykształcają się u niego skrzela, a także błony pławne między palcami rąk i nóg. Nie mamy ich, kiedy przychodzimy na świat, bo Matka Natura umieściła w organizmie mechanizm zaprogramowanego samobójstwa komórek, który nakazuje zakończyć żywot tym z nich, które nie są nam potrzebne (albo które są niepożądane). Gdy dorastamy mechanizm ten wciąż działa i na przykład każe popełnić samobójstwo komórkom, które doznały niebezpiecznych uszkodzeń. Nic dziwnego więc, że z punktu widzenia komórki rakowej ten mechanizm kontrolny musi zostać wyłączony jako pierwszy. Wadliwe komórki przestaną być zmuszane do uśmiercania się, gdy zostaną deaktywowane geny supresorowe.

W dalszej kolejności wyzwaniem jest system odpornościowy, który służy rozpoznawaniu i niszczeniu wszelkich niebezpiecznych dla organizmu ciał obcych. Układ immunologiczny wyszukuje wrogie komórki i wysyła przeciwko nim armię limfocytów-zabójców, które je eliminują. U osób

dorosłych odpowiedź immunologiczna może okazać się groźna, gdy układ odpornościowy obierze sobie niewłaściwy cel. Oczywiście normalne komórki posiadają system obrony przed szkodliwą reakcją układu odpornościowego. Jednakże gdy system ten zawodzi, zapadamy na choroby autoimmunologiczne, takie jak toczeń czy reumatyzm. Zalążkowa komórka rakowa zajmuje ten właśnie system, wyłącza go i ogłupia układ odpornościowy, stając się dlań niewidoczna.

Są to pierwsze cztery wyróżniki komórki nowotworowej: niepohamowane namnażanie się komórek, wyłączenie systemu hamującego proliferację, wyłączenie mechanizmu zaprogramowanego samobójstwa, czyli apoptozy oraz ucieczka spod nadzoru immunologicznego. Niekoniecznie muszą one pojawiać się dokładnie w tej kolejności; zmiany mogą zachodzić stopniowo, przez miesiące lub nawet lata. To ich obserwacja stanowi jednak o odróżnieniu normalnej komórki od tej rakowej. Podobnie jak 3. Armia Pattona[8], komórka rakowa porusza się tak szybko, że prędko może zabraknąć jej paliwa. Dlatego jako paliwa potrzebuje dostaw krwi. Zapewnia ją sobie, wykorzystując zdolność do tworzenia naczyń krwionośnych – tę samą, jaką zdrowy proces komórkowy wykorzystuje np. do gojenia ran.

Dostawy krwi przynoszą komórce rakowej składniki odżywcze. Guz potrzebuje również źródła „klocków” dla syntezy DNA. Aby je uzyskać, wykorzystuje umiejętność dostępną zwykle rozwijającemu się embrionowi i aktywuje formę metabolizmu energetycznego nazywanego glikolizą aerobową.

Ludzie czerpią energię z dwóch rodzajów metabolizmu: fosforylacji oksydacyjnej oraz glikolizy. Fosforylacja oksydacyjna jest częstsza i zachodzi wówczas, gdy krwinki czerwone transportują tlen w krwiobiegu (stąd właśnie „oksydacyjna”). Skutkuje ona całkowitym rozkładaniem składników odżywczych na glukozę, a następnie z glukozy na wodę oraz dwutlenek węgla, które zostają wydalone przez płuca i nerki. Normalne komórki wykorzystują ten proces, by efektywnie generować energię, bez której organizm ludzki umiera.

Glikoliza natomiast jest wykorzystywana w zdrowej tkance jedynie wówczas, gdy brak jest tlenu – na przykład w mięśniach biegaczy długodystansowych. Skutkuje ona niecałkowitym spaleniem glukozy. Pod względem energetycznym jest nieefektywna. Z racji braku tlenu jest

nazywana glikolizą anaerobową (czyli beztlenową). Jest rzeczą bardzo rzadką, aby zachodziła przy obecności tlenu. Komórki rakowe preferują właśnie tę metodę, pomimo jej nieefektywności, ponieważ niecałkowite spalanie glukozy pozostawia część molekuł, które mogą zostać wykorzystane do syntezy DNA oraz innych dużych molekuł, jakich może potrzebować szybko dzieląca się komórka.

Komórka rakowa, podobnie jak embrion, zachowuje zdolność swobodnego wyboru między dwoma formami metabolizmu, przy czym niektóre komórki wybierają pierwszy, a inne drugi, zależnie od ich aktualnych potrzeb. To daje im dużą przewagę nad zwykłymi komórkami. Jeśli komórce braknie pożywienia, produkty glikolizy mogą zostać wykorzystane do wykarmienia komórek wykorzystujących fosforylację oksydacyjną. Ta natomiast (fosforylacja oksydacyjna) może dostarczyć energii innym komórkom. Komórki rakowe wciąż stoją jednak przed najważniejszym problemem: jeśli mają przetrwać, muszą stać się nieśmiertelne.

Komórkom dokonującym podziału stopniowo kurczą się końcówki chromosomów – telomery. Kiedy zabraknie tych ochronnych końcówek, DNA staje się lepkie, wskutek czego końcówka chromosomu może przyczepić się do innego chromosomu. Kiedy komórki o szczepionych chromosomach chcą się dzielić, są pociągane w niewłaściwym kierunku, co skutkuje nierównowagą chromosomów, prowadzi do chaotycznego podziału komórkowego, i często – do śmierci komórki. Oto kolejny mechanizm, jakim posługuje się ciało w celu zapobieżenia niebezpiecznemu, nieograniczonemu procesowi nowotworzenia: kurczące się telomery. Ale komórka rakowa ponownie sięga do kolekcji sztuczek embrionu. Komórki embrionalne posiadają enzym nazywany telomerazą, który stale odnawia końcówki chromosomów, dzięki czemu nigdy nie stają się one czepliwe. W innym wypadku telomery wyczerpałyby się jeszcze przed ukształtowaniem się płodu. Jego wzrost zostałby zahamowany. Dorosłe komórki nie posiadają telomerazy, ponieważ po ukształtowaniu, płód nie musi się już tak gwałtownie rozwijać. Komórki rakowe natomiast reaktywują telomerazę.

Tak więc komórka rakowa przesunęła wajchę rozwoju, zablokowała ją na pozycji „włączony” i odcięła wpływ supresorów. Obchodzi mechanizm śmierci komórek, ucieka przed układem odpornościowym i tworzy własną

sieć naczyń krwionośnych oraz system pozyskiwania substancji odżywczych. A nadto jest nieśmiertelna.

Ale to nie wszystko: rak musi się wszak rozprzestrzeniać. Chorzy, z rzadkimi wyjątkami, umierają zwykle z powodu przerzutów lub, jak to mówią Brytyjczycy, „wtórnego" nowotworu – rozwoju komórek rakowych w ważnych organach w innych miejscach ciała. Kobieta chora na raka piersi nigdy nie umiera z powodu guza w piersi. Umiera, kiedy rak dokonuje przerzutu do kości, do wątroby czy mózgu. Przyczyną śmierci jest wówczas guz mózgu lub np. uszkodzenie wątroby. Pacjent cierpiący na raka jelita grubego rzadko umiera z powodu guza w jelicie. Umiera, gdy komórki rakowe przedostają się do wątroby i uniemożliwiają jej działanie.

Zalążkowa komórka rakowa reaktywuje zdolność do przemieszczania się, co jest kolejną właściwością embrionu – niezwykle zresztą dla niego ważną. Embriony wykorzystują ten mechanizm do transportowania nowych komórek mających kształtować organy naszego ciała.

Proces ten określa się naukowym terminem: tranzycja nabłonkowo-mezenchymalna, w skrócie EMT. To Bob Weinberg zwrócił uwagę na to, jak istotną rolę odgrywa program EMT w procesie nowotworowym. Najczęściej występujące nowotwory powstają w tkance nabłonkowej różnych organów. Ta tkanka jest zwykle nieruchoma. Komórki mezenchymalne natomiast mogą przemieszczać się i przekraczać bariery błonowe. Kiedy zachodzi EMT, nieruchoma komórka rakowa nabłonkowa zyskuje mobilność. Staje się wówczas inwazyjną komórką mezenchymalną. Komórka rakowa prawdopodobnie robi to po to, aby przedostać się do miejsc dających lepsze warunki do rozwoju albo by uzyskać dostęp do przestronniejszych naczyń krwionośnych niż te, które sama jest w stanie wytworzyć. Mobilność komórek rakowych jest przyczyną, dla której leczenie chirurgiczne i naświetlania są skuteczne jedynie dla niewielkiego odsetka chorych na raka. Usunięcie pierwotnego guza już po tym, jak komórki dokonały przerzutu, nie zadziała. Dlatego właśnie jakaś forma terapii systemowej jest konieczna dla niemalże wszystkich rodzajów nowotworu.

Zamiast setek indywidualnych wzorców różnych rodzajów raka mamy zatem tych osiem wyróżników, które dotyczą wszystkich jednocześnie. Ich znaczenie różni się dla poszczególnych typów nowotworu. Przykładowo,

białaczka i chłoniak powstają z komórek, które co do zasady są ruchome, więc w ich przypadku kwestia aktywowania EMT jest mnie istotna. Te komórki rakowe i tak krążą po krwiobiegu. Jednakże, poza kilkoma wyjątkami, nowotwór musi mieć wszystkie te charakterystyczne cechy, aby był chorobą śmiertelną.

Być może zwróciliście uwagę na słowo „embrion” wymienione kilkukrotnie w poprzednich akapitach. Wiadomo obecnie, że komórka rakowa powtarza etapy biologii rozwojowej. Można powiedzieć, że wydaje się jej, iż jest zapłodnioną komórką jajową, która staje się właśnie embrionem. Wykorzystuje więc potężną maszynerię, jaką dysponuje zarodek we wczesnej fazie rozwoju (która w okresie dorosłości jest zwykle wyłączona), aby pobudzać swój rozwój i rozrost. Rak jest stanem braku kontroli nad delikatną maszynerią komórkową, która wyewoluowała, by zapobiegać przekształcaniu się embrionów w potwory. Wiem, że brzmi to dziwacznie, ale tak właśnie jest. Po usunięciu niektórych guzów można w nich dostrzec włosy, zęby i inne tkanki. Nazywa się je potworniakami, po angielsku *teratoma* od greckiego słowa *teras* oznaczającego „potwora”.

Muszę wspomnieć o jeszcze jednej obserwacji Weinberga. Całkiem niedawno wykazano, że stany zapalne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia raka, gdyż komórki nowotworowe, a nawet komórki przedrakowe, mogą otrzymywać sygnały wzrostowe od zdrowych komórek znajdujących się w tkance, w której toczy się stan zapalny. Tak więc stany zapalne to kolejny czynnik sprzyjający rozwojowi nowotworu. Dowody na znaczenie procesu zapalnego w nowotworzeniu obserwowano od dziesięcioleci. Nieswoiste zapalenie jelit wiąże się z wysokim ryzykiem raka jelita grubego. Kamienie żółciowe i zapalenie pęcherzyka żółciowego wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwór tego organu. Bywa, że rak płuc pojawia się w bliznach po zmianach gruźliczych. Zachorowania na chłoniaka Burkitta w Afryce odnotowuje się niemal wyłącznie tam, gdzie endemicznie występuje zarodziec sierpowy – pierwotniak wywołujący najcięższy rodzaj malarii.

Wyróżniki raka to cechy nabyte, których komórki rakowe potrzebują, by żyć i dzielić się. Pozbawione tych wyróżników komórki nie stanowią zagrożenia dla życia. Bez nich normalna komórka nie przeistoczy się w komórkę rakową. Rozwijający się guz, który nie wykazuje wszystkich tych cech, może być skutecznie leczony miejscowo (operacja chirurgiczna,

naświetlanie). Natomiast pozbawienie tych wyróżników raka, który dokonał przerzutów, zahamuje rozwój choroby.

Obecnie jesteśmy już w stanie dokonać tego wszystkiego. Większość teraz stosowanych terapii systemowych wymierzona jest w jedną tylko z tych cech. Przykładowo, chemioterapia, podobnie jak większość nowych terapii wcelowanych, atakuje pierwszy omówiony wyróżnik – długotrwałe sygnałowanie proliferacyjne. Natomiast immunoterapia przywraca układowi odpornościowemu funkcję nadzorczą. Artykuł Weinberga na temat wyróżników komórek nowotworowych stanowi zapowiedź kolejnej zmiany paradygmatu w leczeniu onkologicznym. Tak jak kiedyś dowiedzieliśmy się, że wyleczenie chłoniaka, białaczki oraz raka piersi i jelita grubego wymaga zastosowania kombinacji leków, tak teraz uświadamiamy sobie, że do skutecznej walki z rakiem konieczne jest zaatakowanie więcej niż jednego wyróżnika.

Skuteczne atakowanie wielu wyróżników jednocześnie wymaga przeprowadzania zupełnie nowych, złożonych prób klinicznych. Moglibyśmy losowo podawać rozmaite leki w celu zaatakowania wielu wyróżników, ale statystyczna analiza w ramach takiego badania okazałaby się koszmarem. Podstawą planowania nowych badań musi być schemat funkcjonowania komórki rakowej. Należy prowadzić je w sposób radykalnie odmienny od konwencjonalnych badań. Choć mogą być niezwykle obiecujące, nie da się ich prowadzić pod obecnie obowiązującymi regulacjami[9]. Dziś, gdy dla celów testowania nowej terapii ustanawiamy protokół badania, nie możemy zmienić go przez cały czas trwania próby. W nowych, „wielowyróżnikowych” próbach klinicznych musimy monitorować skuteczność terapii i na bieżąco tak dopasowywać protokół do zaobserwowanych okoliczności, by w pełni wykorzystywać wszystkie dostępne nam informacje. Obecne przepisy bardzo utrudniają prowadzenie takich badań.

W 1971 roku, kiedy uchwalono ustawę antyrakową, oczywiście nic nie było jeszcze wiadomo o cechach wyróżniających komórki nowotworowe. Oczywiście, mieliśmy świadomość, że istnieją złe komórki, ale nie wiedzieliśmy, jak zdrowa komórka przekształca się w tę chorą. Albo w jaki sposób komórka rakowa zabija normalną komórkę.

Gdy lata temu pracowaliśmy nad schematem MOPP, nie mieliśmy pojęcia, jak myśli komórka rakowa. Jasne było dla nas, gdzie powstaje i w

jaki sposób się rozprzestrzenia – znaliśmy naturalną historię raka. Nie było dla nas zagadką, jak zachowuje się, gdy medycyna nie ingeruje w jej rozwój. Ale czy wiedzieliśmy, jak myśli? Nie.

Dzięki wojnie z rakiem, komórka rakowa przestała być dla nas czarną skrzynką. Dostrzegamy w chorobie pewien wzorzec i jesteśmy w stanie go odczytać. Rozumiemy etapy rozwoju komórki rakowej, wiemy, jak ona myśli i co ją napędza. Dysponujemy narzędziami, dzięki którym możemy atakować proces nowotworzenia praktycznie na każdym etapie. Obecnie nie ma aspektu tej choroby, wobec którego bylibyśmy bezsilni, problemu z nią związanego, którego nie potrafilibyśmy zaadresować.

Choć jestem wielkim optymistą, wcale nie uważam, że rak zostanie kiedyś zwalczony w sposób absolutny. Nowotwory to część naszej biologii. Miliony podziałów komórkowych, jakie codziennie dokonują się w naszych organizmach, stwarzają zbyt wiele okazji do błędów. Niektóre z tych błędów prowadzić będą zawsze do pojawienia się cechy charakterystycznej dla komórki rakowej i samego procesu nowotworzenia.

Do pewnego stopnia możemy temu zapobiegać. Na przykład unikając czynników sprzyjających powstawaniu błędów – takich jak dym papierosowy. Możemy również przyjmować lekarstwa, które w pewnych przypadkach uchronią nas przed nimi. Przykładowo, niesteroidowe leki przeciwzapalne, takie jak Aleve, Motrin czy nawet aspiryna w niskich dawkach zapobiegają rozwijaniu się polipów w jelitach, które stanowią pierwszy etap rozwoju raka jelita. Dostępne są również leki, środki zapobiegające rozwojowi raka piersi, prostaty, głowy i szyi. Ale komórki to komórki. Do błędów będzie dochodziło – a rak będzie pojawiał się wraz z nimi. Myślę jednak, że nadchodzą czasy, w których będziemy w stanie wyleczyć niemal wszystkie rodzaje nowotworu. Te, których nie będziemy w stanie łatwo wyleczyć, staną się chorobami przewlekłymi o łagodnym przebiegu.

Co mamy na myśli, określając chorobę jako przewlekłą? Przeziębienie i grypa to choroby o krótkim przebiegu. Trwają zwykle do kilku dni; w najgorszym razie kilka tygodni. Choroby przewlekłe to te, z którymi zmagamy się miesiącami, latami albo przez całe życie. Przykładami mogą być: cukrzyca, nadciśnienie czy reumatyzm. Gdy raz na nie zapadniecie, będą z wami już zawsze. Można je wszelako kontrolować. I da się z nimi żyć.

Rak jest obecnie uznawany za chorobę przewlekłą, ponieważ każdy przypadek zachorowania trwa co najmniej kilka lat. Od innych chorób przewlekłych, które mogą również być wyniszczające i skracać życie, odróżnia go fakt, iż może prowadzić do szybkiej śmierci. Spośród wszystkich chorób przewlekłych raka daje się wyleczyć najczęściej. Zarazem częściej niż inne choroby rak prowadzi do śmierci.

Kiedy zatem piszę, że chcemy, by większość rodzajów raka było chorobami przewlekłymi, mam na myśli to, iż naszą intencją jest, by pacjenci onkologiczni bardziej przypominali tych chorych na cukrzycę czy reumatyzm – aby nosząc w sobie chorobę, mogli żyć tyle samo albo prawie tyle samo, co zdrowy człowiek. Naszym celem nie jest zapewnienie tym ludziom nieśmiertelności, lecz normalnego życia, wolnego od dręczącego lęku przed przedwczesną śmiercią czającą się tuż za rogiem. O nieśmiertelności zaczniemy myśleć, kiedy już wygramy z rakiem.

Należy również uściślić znaczenie terminu „wyleczenie”. Wierzcie lub nie, definicja ta jest kwestią wielce kontrowersyjną. Co więcej, różni się w zależności od typu raka. Otóż w leczeniu każdego rodzaju nowotworu, na wszystkich etapach rozwoju, występuje tzw. okres krytyczny [*critical period*]. Jest to czas, który mija od zastosowanej skutecznie terapii, po którego upływie prawdopodobieństwo nawrotu choroby jest bardzo małe. W przypadku kobiet z rakiem piersi, u których przed operacją potwierdzono obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych, i które poddano leczeniu pooperacyjnemu, sformułowanie długoterminowej prognozy stanu zdrowia będzie możliwe po upływie osiemnastu miesięcy od pierwszej terapii. Jeśli w tym czasie guz nie odnowi się, zagrożenie nawrotem choroby staje się niewielkie. Po pięciu latach – będzie już bardzo nikłe. Pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w zaawansowanym stanie, którzy uzyskają całkowitą remisję po chemioterapii i nie doznają nawrotu po czterech latach od otrzymania terapii (którzy nie przechodzą żadnego dodatkowego leczenia), będą w bardzo małym stopniu zagrożeni kolejnym atakiem choroby. Z przypadkami nawrotu w takiej sytuacji spotkałem się zaledwie kilka razy w całej mojej karierze. Dla najbardziej agresywnego typu chłoniaka, chłoniaka rozlanego z dużych limfocytów B, „okres krytyczny” jest jeszcze krótszy – wynosi zaledwie dwa lata. Ten rodzaj guza rozwija się tak szybko, że jeśli nie zniszczy się wszystkich komórek

rakowych, ich populacja momentalnie odrośnie i zabije organizm. Nawet w przypadku bardzo trudnych nowotworów, takich jak rak trzustki, brak nawrotu po czterech latach od terapii uznawany jest za wyleczenie. Jeśli natomiast choroba nie została zwalczona, stanie się to jasne przed upływem czterech lat. Niektóre nowotwory są jednak nieprzewidywalne. Na przykład pacjenci, którzy przeszli operację usunięcia czerniaka, mogą doznawać nawrotów wiele lat po leczeniu.

Osobiście uważam, że gdy prawdopodobieństwo nawrotu choroby u pacjenta po „okresie krytycznym” wynosi mniej niż 10 proc., należy mówić mu, że wedle wszelkiego prawdopodobieństwa został wyleczony.

Niektórzy onkolodzy – nazywam ich „wątpiącymi” – zdębieją, gdy przeczytają moje słowa. Większość z nich jak ognia unika słowa „wyleczenie”. Wolą być ostrożni, bo boją się być omylni. Albo po prostu są zbyt wielkimi pesymistami. Kiedy rozmawiam o nowotworach z młodymi lekarzami i używam słowa „wyleczenie”, niemal zawsze słyszę świst powietrza, gdy gwałtownie nabierają go do ust i wstrzymują oddech. Co odważniejsi pytają: „Jak możemy być pewni, że pacjent został wyleczony?”. Oczywiście, nie mogę być tego absolutnie pewien, stąd stwierdzenie „wedle wszelkiego prawdopodobieństwa”. Jednakże kiedy dane wskazują, że szanse na brak nawrotu są jak 9 do 1, informuję o tym moich pacjentów. Podkreślam uleczalność choroby, gdy tylko mogę. Ostrożność jest dobra dla lekarza. Ale pacjent czuje się przez to tylko gorzej.

Większość chorych nie ma szczególnej ochoty nosić w sobie raka. Chcą żyć bez niego. Gdy mija okres największego zagrożenia ryzykiem nawrotu, są wyleczeni. A w moim przekonaniu nie mają już nawet choroby przewlekłej. Sceptycy łapią się za głowy. „Co? Zwariowałeś? Przecież jeśli ktoś raz zachorował na raka, już zawsze będzie go w sobie nosił”. Bądźmy uczciwi. Jeśli wyleczycie się z zapalenia płuc, to przecież nie będziecie na nie cierpieć do końca życia. Będzie to znaczyło, że przeszliście zapalenie płuc. Przypominam, że dążenie do tego, by rak był chorobą przewlekłą, nie zakłada życia bez choroby po otrzymanej terapii (zakłada, że choroba będzie trwała, ale pacjent będzie utrzymywany przy życiu tak długo, lub prawie tak długo, jak człowiek zdrowy). Wyleczenie oznacza życie bez choroby.

Nikt nie zostanie wyleczony z raka z przerzutami, jeśli na początku terapii nie dozna całkowitej remisji. Dążenie do całkowitej remisji jest tak bardzo istotne, że myśląc o tytule mojej książki, rozważałem wersję *Całkowita remisja*. Niestety wielu młodych lekarzy nie rozumie również i tego. Wielu lekarzy satysfakcjonuje odnoszenie małych zwycięstw – na drodze czynienia raka schorzeniem przewlekłym. Mylą oni jednak kilka dodatkowych miesięcy życia z prawdziwym stanem przewlekłym choroby – długim życiem z nowotworem.

Jednym ze sposobów leczenia, stosowanym przez niektórych z tych lekarzy, jest długoterminowa, niskodawkowa chemioterapia. W literaturze medycznej jest pełno opisów tego, jak dobrze jest ona tolerowana: jej skutki uboczne są znacznie mniej dotkliwe [niż skutki agresywnego leczenia]. Choć immunoterapia może być tu wyjątkiem, raczej jasne jest, że niskie, nietoksyczne dawki chemioterapii nie stanowią zagrożenia dla raka. Rzadko się zdarza, by pacjent otrzymujący taką kurację doznawał całkowitej remisji. Skutkiem ubocznym niskodawkowej chemioterapii jest po prostu przedwczesna śmierć. Jeśli lekarz wam ją zaleca, kierujcie się do najbliższego wyjścia.

To wcale nie oznacza, że każdy pacjent ma przyjmować wysokie dawki leków. Pełne czy wysokie dawki leków onkologicznych, podawanych po kilka w ramach jednej terapii, działają tylko na te guzy, które są czułe na każdą z tych substancji z osobna. Tak właśnie było zarówno w przypadku VAMP, czy MOPP. Leczenie w ten sposób guzów, które są niewrażliwe na dane leki, i zwiększanie tych leków, jedynie nasili skutki uboczne. Jednak gdy idzie o guzy dobrze odpowiadające na leczenie, różnica między dużą dawką a małą może oznaczać różnicę między wyleczeniem a chorobą.

Frank Schabel, który pracował z Howardem Skipperem w Southern Research Institute w Birmingham (w stanie Alabama), przeprowadził serię eksperymentów, które rzuciły nieco światła na zależność między podawaniem wysokich dawek leków chemioterapeutycznych a leczeniem metastatycznego guza. Implantował myszom mięsaki i przyglądał się, jak te nowotwory rosną. Gdy w płucach myszy pojawiało się wiele dających się zmierzyć guzów, leczył je kombinacją leków onkologicznych. Przy pełnych dawkach u wszystkich myszy doszło do pełnych remisji. To znaczy: wszystkie wykrywalne guzy zniknęły. Schabel zaprzestawał wówczas

leczenia i dalej obserwował myszy. W ciągu kilku miesięcy około połowy gryzoni doznało nawrotów i umarła. Pozostałe myszy były wyleczone.

Uzyskał więc stuprocentowy odsetek całkowitych remisji oraz pięćdziesięcioprocentowy odsetek wyleczeń. W kolejnym etapie badania Schabel zaczął ograniczać dawki leku. Odkrył, że gdy obniżył je o 20 proc., odsetek całkowitej remisji dalej wynosił 100 proc., ale odsetek wyleczeń spadł do 25 procent.

Eksperyment ten okazał się niezwykle istotny. Jego autor w ciągu zaledwie kilku tygodni, może miesięcy, odkrył, jaką głupotą jest redukowanie dawek skutecznych leków w leczeniu myszy. W przypadku ludzi odkrycie, że podawanie niskich dawek leków daje słabsze wyniki w długiej perspektywie – przy wysokim wskaźniku całkowitych remisji – mogłoby zająć lata. Większość lekarzy nie byłaby w stanie tego zaobserwować. Natomiast w przypadku chorych z przerzutami rzeczywiście redukowanie dawki leków wydaje się nieszkodliwe, dopóki pacjenci doznają całkowitej remisji.

To, że nie widać guza, nie znaczy, że go nie ma.

Świętym Graalem onkologii jest umiejętność odnalezienia jednej komórki rakowej wśród miliona zdrowych ciałek – albo markera guza, który występuje tylko wtedy, gdy obecne są komórki rakowe. Jeśli nie można dopatrzeć się żadnych komórek nowotworowych ani też nie wykrywa się żadnego markera, najprawdopodobniej oznacza to, że choroba została zwalczona. Możliwość precyzyjnego określenia, czy [po terapii] w organizmie zostały jeszcze jakieś komórki rakowe, z miejsca zrewolucjonizowałaby onkologię. Co, gdybyśmy potwierdzili, że nowotwór został całkowicie zwalczony? Oczywiście zaprzestawalibyśmy dalszego leczenia. Umiejętność rozpoznawania, czy w organizmie zostały jeszcze jakieś chore komórki, pozwoliłaby aplikować terapię adiuwantową jedynie tym pacjentom, którzy by jej potrzebowali. Reszcie można by oszczędzić niepotrzebnego leczenia. U tych, którzy otrzymaliby terapię, moglibyśmy zakończyć ją w najlepszym możliwym momencie – mając w zasięgu precyzyjną wiedzę o obecności markera nowotworowego.

Dla większości guzów litych brakuje dobrych testów na wykrywanie minimalnych pozostałości choroby. Leczenie stosuje się zatem do uzyskania całkowitej remisji, a następnie czeka i obserwuje, u ilu ludzi

dojdzie do nawrotu choroby przed upływem „okresu krytycznego” dla ich typu nowotworu. Ale podstawą jest osiągnięcie remisji.

W istocie tylko w przypadku jednego rodzaju nowotworu dysponujemy precyzyjnym markerem pozwalającym orientować się, jak prowadzić kurację. Chodzi o rzadki guz miejsca łożyskowego, kosmówczak, którego komórki produkują gonadotropinę. Badania wykazały, że hormon ten daje się wykryć, gdy komórek nowotworowych w organizmie jest zaledwie kilka tysięcy. Tak więc, gdy poziom hormonu spada do zera, można mieć pewność, że pacjentka jest zdrowa. I zaniechać dalszej terapii. Choć w tej dziedzinie wykonano już wiele badań, zidentyfikowanie podobnych markerów dla innych, częściej występujących, rodzajów raka uchodzi w onkologii za świętego Graala.

Od niedawna szybką ścieżką od całkowitej remisji do stanu przewlekłości, a może nawet całkowitego wyleczenia, podąża także rak szpiku kostnego, szpiczak mnogi. Jest to nowotwór plazmocytów. Są to komórki układu odpornościowego, które wytwarzają nasze przeciwciała, stanowiące pierwszą linię obrony przeciwko infekcjom bakteryjnym. Komórki plazmatyczne żyją w szpiku kostnym, a więc w tym sensie szpiczak jest nowotworem kości; złośliwa komórka plazmatyczna zwykle nie krąży po krwiobiegu.

Dobrze pamiętam jeden z przypadków zachorowania na tego raka; cierpiał nań mój pacjent, Mel Goldstein. Byłem wówczas dyrektorem centrum onkologii w Yale, a on pracował jako pogodynek Kanału 8 w New Haven. Słuchałem jego prognoz pogody, ćwicząc o 6 rano na rowerku stacjonarnym. Zawsze miał szeroki uśmiech – od ucha do ucha. Fascynował się pogodą – nawet gdy była kiepska – a widzowie to wyczuwali i uwielbiali go oglądać.

Spotkałem Mela w 1996 roku. Miał bardzo silne bóle pleców, co uznano za skutek dyskopatii. Okazało się, że przyczyna bólu jest dużo bardziej złowieszcza. Między jego kręgami nagromadziły się złośliwe komórki plazmatyczne, przez co kości stały się tak miękkie, że kruszały. Jest to niezwykle przykra i bolesna konsekwencja szpiczaka mnogiego.

Szpiczak był wówczas chorobą śmiertelną, mediana przeżywalności wynosiła około 42 miesiące. W chwili, gdy stawiano diagnozę, Mel miał 50 lat. Mediana przeżywalności krótsza niż cztery lata brzmiała jak wyrok. Choć Mel był zrozpaczony diagnozą, chciał nadal pracować. Od razu

poinformował na wizji o swojej chorobie, prezentując widzom radosne oblicze człowieka chorego na raka. Było to wówczas niespotykane.

W czasach, gdy był diagnozowany, standardową terapią było podanie dwóch leków, melfalanu, pochodnej iperytu azotowego, starego gazu bojowego, oraz prednizonu, sterydu. Takie leczenie zaaplikowano mu najpierw. Poza tym żadnych leków zatwierdzonych do leczenia tego typu nowotworu. Jednakże, kiedy leczyliśmy Mela, dowiedziałem się o dwóch nowych grupach leków, które – po pierwszych badaniach – okazały się obiecujące w terapii szpiczaka mnogiego.

Jednym z nich był talidomid, niesławny lek, który zainspirował FDA do zaostrzenia w latach 60. przepisów[10] dotyczących zatwierdzania leków. Wyciągnięto go z szafy jako potencjalny środek przeciwnowotworowy, ponieważ przypuszczano, że może być skuteczny w leczeniu szpiczaka. Mel chciał spróbować. Był jednym z pierwszych pacjentów, których leczono tym lekiem. Okazało się, że z sukcesem.

Najlepszy w kraju program leczenia szpiczaka został opracowany przez Kena Andersona, profesora z Dana-Farber Cancer Institute na Harvardzie. Powiedziałem mu o Melu. Ken pracował też nad silniejszymi pochodnymi talidomidu – kilka z nich testował. Miał również dostęp do innego nowego leku, bortezomibu, nad którym badania prowadziła firma farmaceutyczna Millennium. My [w Yale] nie mieliśmy możliwości skorzystania z tych specyfików przed ich zatwierdzeniem przez FDA. Ken miał. Wiedziałem, że Yale nie nadąża za Kenem i powiedziałem mu o tym. Spytałem go, czy możemy się na nim podeprzeć w zakresie badań. Odpowiedział, że bardzo chętnie nawiąże z nami współpracę.

Pewnie uważacie, że onkolog w pierwszej kolejności troszczy się o dobro swoich pacjentów. Niestety, nie zawsze tak się dzieje. W każdym razie mnie zależało na tym, by kierować moich pacjentów do miejsc, w których prowadzono najbardziej zaawansowane badania nad ich chorobą. Zauważyłem, że większość chorych jest skłonna poruszyć niebo i ziemię, by móc skorzystać z czegoś, co może uratować im życie. Aby spełnić wymagania producenta leku oraz Agencji ds. Żywności i Leków, wiążących się z możliwością wykorzystania leku w terapii, Ken musiał przyjąć Mela na Harvardzie. Wszyscy w Yale byli temu przeciwni. „Jest za wcześnie, aby sądzić, czy te leki mogą zadziałać” – mówili. Tak naprawdę bali się rozgłosu i krytyki, które mogły wiązać się z faktem utraty tak lokalnie

popularnej osoby jak Mel na rzecz innego ośrodka. A już w szczególności [konkurencyjnego] Harvardu. Załatwiłem to jednak, a Mel zgodził się nie mówić publicznie tego, gdzie będzie poddawany terapii.

Przypadek Mela Goldsteina jest kolejnym przykładem na to, jak ważna jest orientacja dotycząca aktualnego stanu wiedzy medycyny [i badań], gdy zapadło się na chorobę zagrażającą życiu. Wszystko, co ważne w leczeniu szpiczaka, dokonywało się na Harvardzie, nie na Yale. Mel oczywiście nie mógł o tym wiedzieć. To ja byłem adwokatem jego zdrowia. Jeśli nie jesteście w centrum wydarzeń, musicie mieć mocnego sprzymierzeńca, który będzie trzymał rękę na pulsie, rozglądał wokół i który będzie gotowy do tego, by łamać tradycyjnie obowiązującą w praktyce lekarskiej konwencję.

Mel ukradkiem zerkał w stronę przemysłu farmaceutycznego, licząc na to – wbrew rozumowi – że pojawi się jakiś nowy lek na jego chorobę. Miał nadzieję, że FDA udostępni mu nowe leki, gdy staną mu się potrzebne, a nie dopiero wówczas, kiedy Agencja uzna ich dopuszczenie za stosowne. Ufał też, że zmiany w systemie opieki zdrowotnej nie będą prowadziły do tego, iż panele będą decydować, iż pewne terapie, choć skutecznie wydłużają życie, są mało opłacalne [a w związku z tym nie zostaną zatwierdzone].

Mel żył jeszcze przez 16 lat. Pełniąc rolę gospodarza na dorocznym obiedzie wydawanym na cześć wyleczonych pacjentów nowotworowych, przypominał wszystkim, że jego rokowania brzmiały: 42 miesiące życia. „Pomoc jest już w drodze” – lubił powtarzać.

Przez długi czas nowe leki, jeden po drugim, utrzymywały jego chorobę w szachu. W wyniku jej postępu (oraz w wyniku leczenia) stracił kilkanaście centymetrów wzrostu i zaczął chodzić z laską. Wciąż jednak dziarsko prowadził prognozę pogody w telewizji. Był szczęśliwy.

Dzisiaj trudno właściwie określić medianę czasu przeżycia dla chorych na szpiczaka. Postęp w tej dziedzinie wciąż się dokonuje, a wnioski są zbyt świeże, by mogły uwzględniać dane długoterminowe. Jednakże przypadek Mela nie jest już czymś niezwykłym. Chorzy na szpiczaka żyją znacznie dłużej niż obiecywane im kiedyś 42 miesiące. Pozostają dłużej w dobrej kondycji i cieszą się przyzwoitą jakością życia. Przypadek Mela był o tyle niezwykły, że jako pierwszy uzyskał on kurację, do której nikt nie miał dostępu; a którą teraz otrzymuje każdy.

Dzięki tym nowym lekom, połączonym z bardziej wyrafinowanymi technikami transplantacji szpiku kostnego, Ken Anderson i jego zespół ogłosili w 2010 roku, że duża część ich pacjentów doznaje całkowitej remisji i nie doświadcza nawrotów szpiczaka[11]. Wedle wszelkiego prawdopodobieństwa zostali oni wyleczeni. Jeśli upływający czas to potwierdzi, nie będzie się już w tych przypadkach mówić o chorobie przewlekłej.

Gdy czytam o postępie, jaki dokonuje się w tej dziedzinie, zawsze myślę o Melu. Daliśmy mu parę dodatkowych lat życia. A mogliśmy dać mu więcej.

Rankiem 10 sierpnia 1813 roku brytyjskie statki podpłynęły do ujścia rzeki Miles, będącej częścią Zatoki Chesapeake, z intencją zbombardowania miasta St. Michaels i znajdującego się w nim portowego fortu. Mądrzy ludzie z St. Michaels, ostrzeżeni o ataku, nakazali mieszkańcom zgasić wszystkie światła w mieście, a latarnie zawiesić w pobliskim lesie. Był to pierwszy w historii *blackout* wojenny. Brytyjczycy przez całą noc bombardowali drzewa. Tylko jedna zbłąkana kula uderzyła w dom stojący blisko fortu St. Michaels. Budynek ten znany jest dziś pod nazwą Dom Armatni. Morał tej historii jest oczywisty: nie warto strzelać w ciemno, bo można nie trafić w to, w co się celuje.

Przez większą część XX wieku chemioterapia przypominała strzelanie w ciemno. Wiedzieliśmy, gdzie leży cel ataku – DNA komórki rakowej – jednak spowijał go tak gęsty mrok, że nie dało się go ujrzeć na tyle dobrze, by trafić w geny wywołujące raka. Atakowaliśmy zatem w okolice DNA, od czasu do czasu tylko oddając celny strzał – tak jak w przypadku choroby Hodgkina i ostrej białaczki limfoblastycznej. Te nowotwory, które udawało się wyleczyć konwencjonalną chemioterapią kombinacyjną, były dla nas Domami Armatnimi, celami, które dosięgnęliśmy wbrew niskiemu prawdopodobieństwu sukcesu.

Dziś żyjemy w epoce chemioterapii celowanej. To kolejna zmiana paradygmatu w onkologii. W odróżnieniu od starszych leków, które po prostu uszkadzają DNA, chemioterapia celowana molekularnie (personalizowana) precyzyjnie atakuje zmieniony gen lub białko powstałe z nieprawidłowego genu, które powodują rozwój danego nowotworu[12]. Cele wyznaczają zwykle receptory, które odpowiadają za komunikowanie się

komórki z otoczeniem, w szczególności odbieranie informacji, które indukują proces dzielenia komórki lub proces zaprogramowanego samobójstwa. Najczęściej atakowane są te geny, których cechą (wyróżnik komórki nowotworowej) jest długotrwałe sygnałowanie proliferacyjne. Kiedy się w nie mierzy, można zahamować ich wzrost w sposób, w jaki wyłącza się żarówkę.

Można też atakować inne wyróżniki – na przykład oporność na apoptozę. Obrazowo rzecz ujmując, sprowadza się to do dostarczenia komórce nowotworowej miecza, by mogła popełnić harakiri. Istotnym aspektem leczenia pacjentów onkologicznych jest wnikliwa analiza genetyczna tkanki guza. Prowadzi się ją w celu określenia jego struktury molekularnej i odnalezienia mutacji, którą należy usunąć. Na tej podstawie dobiera się odpowiednią terapię. Jest to esencja medycyny spersonalizowanej. Już nie strzelamy w ciemno.

Najlepszym przykładem medycyny spersonalizowanej jest terapia przewlekłej białaczki szpikowej (CML) opracowana przez mojego przyjaciela Briana J. Drukera, dyrektora Knight Cancer Institute na Oregońskim Uniwersytecie Zdrowia i Nauki. We wczesnych latach 70. CML była chorobą nieuleczalną, ze średnim czasem przeżycia wynoszącym 32 miesiące. Nowotwór rozwijał się od formy przewlekłej, przechodząc w etap przyspieszonego wzrostu i kończył tzw. przełomem blastycznym[13] przypominającym fazę ostrą białaczki. Średni wiek pacjenta w momencie zachorowania wynosił 55 lat. Było oczywiste, że przy trzydziestodwumiesięcznym średnim okresie przeżycia, choroba oznaczała przedwczesną śmierć.

W rozwój terapii CML zaangażowałem się w 1970 roku. To wówczas, wraz z George’em Canellosem, opracowaliśmy ulepszoną metodę leczenia przełomu blastycznego wykorzystującą konwencjonalną chemioterapię kombinacyjną. Nasza terapia wydłużyła średni czas przeżycia do 48 miesięcy. Później nauczyliśmy się wykorzystywać allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (szpiku pochodzącego od odpowiedniego, spokrewnionego dawcy) do zastępowania uszkodzonej tkanki, niszczonej przez nas wysokimi dawkami chemioterapii. Ta metoda umożliwiła wyleczenie 25 proc. dorosłych pacjentów, którzy mieli dostęp do odpowiedniego materiału genetycznego (dawcą szpiku był zwykle brat lub siostra chorego). Trzeba jednak pamiętać, że prawdopodobieństwo, iż szpik rodzeństwa okaże się

odpowiedni, wynosi 25 proc. Osoby, które mogły przejść transplantację, musiały mieć mniej niż 50 lat, a ich organizm musiał tolerować terapię ablacyjną (czyli agresywne niszczenie komórek rakowych w szpiku przed przeszczepem). Większość ludzi, która zapada na CML, ma ponad 50 lat, więc ogólny odsetek wyleczeń był jeszcze wówczas bardzo niski. W 2001 roku pojawił się nowy lek, Gleevec – będący zwiastunem terapii celowanej. Jeszcze w latach 60. badacze odkryli, że CML powstaje wskutek mutacji genowej – w wyniku połączenia genu *BCR* z genem *Abl* tworzy się gen fuzyjny, nazywany *BCR-Abl*. To on napędza rozwój komórek nowotworowych w szpiku. Gleevec wyłącza ten proces.

Obecnie nie wiemy nawet, ile wynosi średnia długość życia z tą chorobą, ponieważ większość dotkniętych nią osób żyje tak długo, jak osoby zdrowe, o ile codziennie bierze leki. Jeśli przyjrzeć się tym pacjentom bliżej, wciąż występują u nich nieprawidłowości molekularne. W przypadków zaprzestania leczenia rak powraca. CML wypełnia więc definicję choroby przewlekłej. Wszelako, w odróżnieniu od innych nowotworów metastatycznych, rakowe krwinki białe w CML mogą pełnić normalne funkcje białych krwinek; ich defektywność nie ma zatem większego znaczenia. Dzięki Gleevekowi nowotwór ten staje się praktycznie niewidoczny – tak dla lekarza, jak i, co ważniejsze, dla pacjenta. Przykład CML dowodzi więc, że rak może stać się chorobą przewlekłą, jeśli znajdziemy odpowiedni przełącznik, który ustawi go na ten tryb.

Podejrzewam, że domyślacie się, iż to nie koniec historii. Nowotwory są sprytne. Po pewnym czasie komórki CML u niektórych osób mogą stać się oporne na terapię. W miejscu zaatakowanym przez Gleevec dochodzi wówczas do mutacji, która uniemożliwia lekowi prawidłowe działanie. Guz przestaje odpowiadać na Gleevec. Tacy chorzy mieli jednak szczęście. Przemysł farmaceutyczny opracował już bowiem kilka nowych leków skutecznych w walce z nowo powstałymi mutacjami. Dzięki zmianie leku na nowy, człowiek może kontynuować normalną egzystencję. Większość chorych na CML na stałe śledzi nowinki rynku farmaceutycznego. Żywią nadzieję, że będzie on nadążał za zmianami zachodzącymi w komórkach CML. Jak dotąd to się udaje.

Istnieją powody, by sądzić, że leki te mogą uczynić jeszcze więcej dla chorych. Gdy wykorzystuje się je na różne nowatorskie sposoby, są one nawet w stanie zniszczyć całą populację zmutowanych komórek

nowotworowych. W niektórych przypadkach terapia Gleevekiem prowadzi do całkowitej remisji. Nieprawidłowości molekularne zanikają, a choroba nie powraca po odstawieniu leku. Mówimy wówczas, że ci pacjenci „wedle wszelkiego prawdopodobieństwa" zostali wyleczeni. Być może w niedalekiej przyszłości będziemy w stanie całkowicie wyleczyć CML, a nawet jeśli nie – to chorzy, przyjmując leki, będą żyć z tą białaczką tyle samo lat, co ludzie zdrowi. Dla onkologa oznacza to stan swoistej nirwany.

CML było łatwiejszym, niż inne nowotwory, celem dla testowania terapii celowanej. To rak wyjątkowy w tym sensie, iż jego komórki mają jedną dominującą nieprawidłowość molekularną. Większość nowotworów ma kilka cech charakterystycznych. Nowotwór trzustki na przykład – dwanaście. W przypadku chorób, które charakteryzuje więcej niż jedna nieprawidłowość, będziemy z pewnością musieli stosować kombinację kuracji celowanych oraz terapię kombinacyjną skierowaną przeciwko tym wyróżnikom. Ich opracowanie z pewnością nie będzie łatwe. Udowodniliśmy już jednak, że chemioterapia celowana działa. Inną dostępną metodą atakowania komórek rakowych jest pobudzanie procesu ich starzenia (senescencji). Istnieje rzadkie dziedziczne zaburzenie nazywane zespołem Wernera, które polega na tym, iż człowiek nim dotknięty po okresie normalnego rozwoju trwającego do wieku pokwitania, zaczyna bardzo szybko się starzeć. To molekularna wersja tego, co działo się z portretem Doriana Greya – przyspieszone starzenie się. Ludzie cierpiący na zespół Wernera w wieku czterdziestu lat wyglądają jak siedemdziesięciolatkowie.

W trakcie badania wirusów onkologicznych, które potrzebują młodych komórek, by rosnąć, zidentyfikowaliśmy niektóre geny odpowiedzialne za ów proces. Owe wirusy nauczyły się blokować białka produkowane przez geny odpowiedzialne za starzenie się i tym samym czynić komórki nieśmiertelnymi – utrzymywać je w stanie wiecznej młodości. Dzięki temu wirusy onkogenne oraz zainfekowane komórki mogą w sposób nieograniczony rozrastać się. Tak się dzieje np. w przypadku działania wirusa brodawczaka ludzkiego, który wywołuje raka szyjki macicy. U pacjentów chorych na ostrą białaczkę promielocytową, która atakuje niektóre ciałka białe, pobudzenie procesu senescencji to w zasadzie prosta droga do wyleczenia. Zmutowany gen pod nazwą RARa napędza wzrost komórek białaczki promielocytowej. RARa powstaje wskutek połączenia

dwóch normalnych genów, przy czym jeden z nich jest genem receptora witaminy A (kwas retinowy), który bierze udział w procesie dojrzewania komórek. RARa nie tylko hamuje proces starzenia się komórek, ale wręcz wciska gaz do dechy: pobudza podział komórek. Oznacza to mnóstwo nieśmiertelnych komórek rakowych. Bardzo zły znak! Odkryliśmy wszakże, że posługując się pochodnymi witaminy A, możemy uderzać w nieprawidłowo działające geny i dezorientować je. Dzięki jednemu z tych leków, krwinki białe pacjentów chorych na ostrą białaczkę promielocytową znowu zaczęły dojrzewać. Normalne krwinki białe żyją w krwiobiegu około sześciu dni. Możliwość ich dojrzewania oznacza zatem również rychłą śmierć. Jednym ze skutków ubocznym leczenia za pomocą ATRA (*all-trans retinoic acid*, pierwszej pochodnej witaminy A, z jakiej skorzystaliśmy), jest nagłe zwiększenie liczby dojrzałych białych krwinek. Może to doprowadzić do zatkania małych naczyń krwionośnych, trudności z oddychaniem, retencji płynów oraz mnóstwa innych powikłań.

Obecnie dysponujemy kilkoma pochodnymi witaminy A (zwanymi retinoidami). Łącząc te leki ze standardowymi środkami wykorzystywanymi w terapii ostrej białaczki, możemy doprowadzać do starzenia się większość komórek i zabijać te, które nie chcą dojrzewać. Ta niegdyś śmiertelna choroba obecnie jest uleczalna w 70 proc. przypadków.

Dr Stanley Cohen[14] z Vanderbilt University prowadził badania podstawowe nad mechanizmami wzrostu komórek. Eksperymentował, wstrzykując nowo narodzonym myszom spreparowane wyciągi z gruczołów ślinowych [innych myszy]. Był zaskoczony, gdy te nowo narodzone myszy przed czasem otwierały oczy i gdy przedwcześnie ząbkowały. Coś w ekstraktach ślinowych musiało przyspieszać wzrost komórek.

Potrzebował systemu pomiaru – jako metody analizy – który pozwoliłby mu monitorować oczyszczanie czynnika wyizolowanego z gruczołów ślinowych myszy. Nazwał ten czynnik „czynnikiem zęba i powieki” [*tooth-lid factor*]. Dobrze znał tego rodzaju systemy wykorzystywane w badaniach biologicznych. W 1953 roku spędził sporo czasu na Uniwersytecie Waszyngtona w St. Louis z innym naukowcem, Ritą Levi-Montalcini; wyizolowali oni czynnik wzrostu nerwów będący kolejną substancją pochodzącą z gruczołów ślinowych.

W końcu Cohen zdał sobie sprawę z tego, że czynnik, który oczyszczał, przyspieszał wzrost i separację komórek nabłonkowych odpowiedzialnych za sklejanie powieki i wyrzynanie zębów u myszy. Odkrył, wyizolował, oczyścił i sekwencjonował związek chemiczny, który nazwał czynnikiem wzrostu nabłonka [*epidermal growth factor*, EGF]; peptyd stymulujący wzrost komórek nabłonkowych i pobudzających ich rozwój.

Określił również receptor nabłonkowego czynnika wzrostu oraz mechanizm jego działania, co stanowiło przełom w badaniach nad tym, w jaki sposób informacje spoza komórki docierają do jej wnętrza (jak komórki komunikują się ze sobą).

Okazało się, że jest to jedno z najważniejszych odkryć XX wieku. Pozwoliło ono nie tylko zrozumieć mechanizm rozwoju nowotworów, lecz również pojąć, jak należy je leczyć. Umożliwiło to naukowcom dalsze badania mechanizmów wzrostu komórkowego oraz opracowanie leków blokujących pojedyncze etapy wzrostu. Receptor EGF znajduje się niemal we wszystkich komórkach ludzkiego organizmu, a w komórkach rakowych jego ekspresja jest często nadmierna. Ta obserwacja doprowadziła do znacznego zintensyfikowania badań nad terapiami celowanymi. W 1986 roku Cohen i Levi-Montalcini otrzymali Nagrodę Nobla za pionierskie odkrycie czynników wzrostu.

Biotechnologiczna firma ImClone była jedną z pierwszych, które podjęły wyzwanie wynalezienia leków blokujących czynnik EGF. Dobrze znam badania nad nimi, ponieważ zasiadałem w zarządzie tej firmy, gdy je prowadzono. Naukowcy odkryli cztery receptory EGF, które nazwano EGF-1, EGF-2, EGF-3 i EGF-4. ImClone opracowało przeciwciało, które blokowało najczęściej występujący receptor, EGF-1. Nazwano je Erbitux. Lek zwiększał czas przeżycia u pacjentów z rakiem jelita grubego czy płuc. Skutki uboczne dla zdrowych komórek były niewielkie: wysypka występująca wokół mieszków włosowych. (Co dziwne, lepiej odpowiadały na leczenie osoby, które właśnie dostawały wysypki). Inni badacze zaobserwowali nadmierną aktywność EGF-2 u ok. 1/3 osób z nowotworem piersi. W zdrowych komórkach rzadko jest on aktywny. Lek pod nazwą Herceptin, który blokuje receptor HER2, jest dziś filarem terapii raka piersi.

Tom Lynch, obecnie dyrektor centrum onkologii w Yale, opublikował w „The New England Journal of Medicine” artykuł, w którym opisał grupę pacjentów chorych na raka płuc, mających w receptorze EGF mutację

czyniącą ich podatnymi na nowej klasy leki blokujące enzymy kluczowe dla wzrostu komórek – kinazy tyrozynowe[15]. Enzymy te dodają grupy fosforanowe do osadu tyrozynowego w białkach, dzięki czemu te stają się źródłem energii. Oddziałują przede wszystkim na jeden z wyróżników raka – długotrwałą proliferację. Również Gleevec jest inhibitorem kinazy. Owe nowe leki, tak jak Gleevec, podaje się doustnie. Kilka z nich zatwierdzono już w terapiach nowotworów nerki czy raka wątrobowokomórkowego.

Gdy po raz pierwszy badano te środki pod kątem ich skuteczności w terapii raka płuc z przerzutami, wyniki były negatywne. Jednak szczegółowa analiza danych będących efektem prac Lyncha i jego współpracowników wykazała, że w niektórych badaniach odpowiedzi na nie były bardzo dobre – lepsze niż odpowiedzi na od dawna dostępne leki. Odkryto wówczas kilka mutacji genetycznych u chorych na raka płuc: mutację w genie *EGFR* (zidentyfikowaną przez Lyncha), dwa geny fuzyjne znane jako *EML4-ALK* (w skrócie *ALK*) oraz mutację genu *ROS1*. Wszystkie one indukują wzrost [zamiast powodować starzenie się komórki i jej śmierć]. Dysponujemy lekami skutecznymi w przypadku każdej z nich. Przeciwko *EGFR* mamy dwa specyfiki: Erlotinib oraz Afatinib, które blokują sygnałowanie i skutkują czasem długotrwałymi remisjami; dla *ALK* i *ROS1* mamy dwa inne: – Crizotinib oraz Ceritinib, blokujące działanie genów fuzyjnych. Odpowiedzi na nie są bardzo dobre. A w niektórych przypadkach dzięki terapii nimi możemy uzyskać u pacjenta całkowitą remisję.

Częstość występowania tych mutacji zmienia się w zależności od charakteru populacji, jednak rzadko dotyczą one więcej niż 20 proc. ogółu chorych na raka płuc. Przykładowo, częściej niż u innych, występują one u kobiet, Azjatów i chorych niepalących. Jednakże odkrycie tych mutacji stanowi pierwszy od lat postęp w leczeniu raka płuc.

Dwie rzeczy są pewne. O nowotworach dowiemy się jeszcze więcej. Wiemy już nie tylko, jak syntetyzować leki blokujące odpowiedzialną za jego rozwój pierwotną mutację, ale też jak celować w te mutacje, które sprawiają, że komórki rakowe uodporniają się na leki. Przed nami świetlana przyszłość. Wszyscy cierpiący na raka powinni być poddani badaniu pod kątem tych mutacji jeszcze przed rozpoczęciem leczenia. Jeśli dana mutacja zostanie zidentyfikowana, leczenie będzie skuteczne i dużo łatwiejsze od

klasycznej chemioterapii. Pozwoli to pacjentom oszczędzić toksycznych skutków zażywania standardowych leków chemioterapeutycznych.

Jak wspomniałem w Rozdziale 9, to samo osiągnęliśmy w przypadku czerniaka metastatycznego. Terapia lekowa, której celem jest zmutowany gen, *BRAF*, występujący w 60 proc. zachorowań na czerniaka, przynosi efekt w postaci długotrwałych remisji i wydłużenia czasu trwania życia. Każdy taki sukces przyczynia się do rozwoju dalszych badań. U chorych na raka identyfikuje się coraz więcej celów molekularnych [*molecular targets*]. Choć obecnie stosowane w leczeniu guzów płuc, piersi i jelita grubego terapie celowane nie są tak skuteczne jak Gleevec w leczeniu CML, celowana chemioterapia kombinacyjna ma niesamowity potencjał.

Obecnie jesteśmy w stanie wyleczyć ponad 68 proc. wszystkich rodzajów raka, a nawet więcej, jeśli wliczyć w to stosunkowo łatwo uleczalne, powszechnie występujące nowotwory skóry. Na dłuższą metę wyleczenie raka może okazać się łatwiejsze, niż uczynienie go chorobą przewlekłą. A to z powodu wyjątkowych właściwości komórki nowotworowej. Pamiętajcie, że komórki raka przypominają ciałka embrionu we wczesnym stadium jego rozwoju – przejawiają skłonność do dzielenia się w szalonym tempie i tworzenia mnóstwa nowych komórek. Komórki embrionalne mają jedynie 9 miesięcy na ukształtowanie całego człowieka. Muszą więc pracować bez wytchnienia.

Lekarze specjalizujący się w terapii raka stają zwykle przed następującym wyborem: albo usuną raka przez wycięcie go; albo zabiją komórki radioterapią; albo użyją jakiejś formy leczenia systemowego w ramach krwiobiegu, które dociera wszędzie: chemioterapii lub immunoterapii. W innym wypadku komórki rakowe dalej będą się dzieliły. Jeśli po leczeniu w organizmie pacjenta pozostaje choć kilka komórek nowotworowych, należy zahamować ich wzrost. U pacjentów, u których nie da się usunąć dokładnie wszystkich komórek rakowych, trzeba uśpić te, które pozostały, by umożliwić choremu dalsze życie z rakiem – zadziałać na nie w ten sposób, aby pozostając w organizmie, nie miały szansy rosnąć i nie sprawiały żadnych problemów. Jeśli natomiast nie da się zahamować ich wzrostu, należy sprawić, by działo się to powoli – jak najwolniej.

Czy to w ogóle wykonalne? Czy kiedykolwiek się to udało? Otóż tak. Wydaje się, że w pewnych okolicznościach nowotwory mogą zostać uśpione na dłuższy czas. Są to bardzo interesujące przypadki (nie jesteśmy

jednak w stanie powtórzyć tego schematu u wszystkich pacjentów). Zjawisko to zachodzi w przypadku raka nerki i stąd wiemy, że w pewnych sytuacjach uzasadnione jest podjęcie zupełnie innych działań przeciw dającemu przerzuty rakowi.

Oto przykład. Wspólnie ze Steve'em Rosenbergiem (często pochylamy się wspólnie nad różnymi przypadkami chorób) leczyliśmy jednego z naszych współpracowników w Narodowych Instytutach Zdrowia – zwanego SW. Usunięto mu guza nerki, lecz doszło u niego do przerzutu do płuca – co przy raku nerki jest dość częste. Jeśli guzów wtórnych nie ma zbyt wiele, oraz jeśli w czasie wizyt kontrolnych okazuje się, że tempo ich wzrostu jest powolne, można je wyciąć.

Steve prowadził wówczas pewne badanie, które z czasem okazało się przełomowe. Dotyczyło ono leczenia raka nerki przy użyciu interleukiny 2 (która pobudza produkcję limfocytów T) oraz „uzbrojonych" immunologicznie limfocytów pacjenta. Była to zupełnie nowatorska terapia. SW bał się jednak, że okaże się dla niego za mocna. Nadto, jego guzy nadawały się do leczenia operacyjnego. Ludzie Steve'a wycięli więc przerzuty w organizmie SW i pacjent przez kolejnych kilka lat nie miał żadnych objawów choroby. Gdy doszło u niego do nawrotu, ponownie zresztą w płucach, po raz kolejny poddano go operacji. W ten sposób SW żył przez mniej więcej dziesięć lat dość normalnym życiem. U około jednej czwartej tego rodzaju przypadków leczonych chirurgicznie guz nigdy się już nie odnawia. Takie samo podejście można z powodzeniem stosować w leczeniu wielu mięsaków, które dokonują przerzutów do płuc. Konsultując różne przypadki, dość często muszę jednak przypominać lekarzom o sposobie przekształcania nowotworów metastatycznych w choroby przewlekłe.

Czego, co może okazać się przydatne w leczeniu cierpiących na różne rodzaje nowotworów, może nas nauczyć rak nerki? Zostało zauważone, że niektórzy chorzy na raka nerki, który dokonał przerzutu do płuc, doznają remisji, gdy usunie się pierwotnego guza – wytnie zaatakowaną przez raka nerkę.

Niegdyś taki krok uznano by za zbyt pochopny. Po co poddawać kosztownej operacji człowieka, w którego organizmie rak już się rozprzestrzenił? Brakowało dowodów na skuteczność tego zabiegu. Argument stanowiły jedynie obserwacje kilku nadgorliwych (albo bardzo

bystrych) lekarzy. Jednak w 2001 roku uzyskaliśmy na to dowody – dzięki dwóm randomizowanym badaniom klinicznym[16]. W ramach tych badań połowa chorujących na raka nerek z przerzutami była leczona interferonem, dość średnim specyfikiem jak na ten rodzaj nowotworu, natomiast terapia drugiej grupy pacjentów zakładała leczenie operacyjne (usunięto tym pacjentom guza) i kurację interferonem. W przypadku obu prób średni czas przeżycia pacjentów, którym usunięto nerkę, był znacznie większy[17].

W jaki sposób guz pierwotny wpływał na rozrastanie się tkanki nowotworowej w innych narządach? Czy komórki rakowe mogą komunikować się ze sobą na dużej odległości?

Jeszcze w 1889 roku brytyjski chirurg Stephen Paget opublikował w magazynie „The Lancet” artykuł, w którym sformułował tak zwaną hipotezę ziarna i gleby. U kobiet, które zmarły na raka piersi, zaobserwował zaskakujące zjawisko. Przerzuty najczęściej pojawiały się u nich w wątrobie i kościach. W swoim przełomowym artykule napisał: „Dalsze organy nie mogą być całkowicie bierne czy obojętne, jeśli chodzi o przerzuty”. Innymi słowy, dotknięty inwazją narząd odgrywa istotną (lub krytyczną) rolę w procesie metastazy.

Miał rację. Od dawna wiadomo, że dane nowotwory dokonują przerzutów wedle pewnego wzorca. Jednak w 2005 roku, sto szesnaście lat po tym, jak Paget poczynił swą obserwację, naukowcy z ośrodka medycznego Weill Cornell potwierdzili ją na drodze eksperymentu. Wytłumaczyli także, dlaczego każdy kolejny organ, do którego przerzucają się komórki rakowe, jest uczestnikiem metastazy[18]. Badanie wykazało, że pierwotny guz komunikuje się z preferowanym miejscem przerzutu. Okazało się, że guz ten wzywa komórki szpiku kostnego do preferowanych miejsc metastazy, by przygotować tam „przedprzerzutową niszę” – swego rodzaju gniazdo, dzięki któremu komórkom rakowym łatwiej jest dokonać inwazji na organ. Bez tego komórki rakowe w miejscu przerzutu nie mogłyby rozwinąć wyróżników niezbędnych do ich przetrwania i rozrostu.

Jeden z moich współpracowników, Larry Norton, przeprowadził badania, z których wynika, że komórki raka prostaty wracają do miejsca, gdzie zlokalizowany był pierwotny guz, już po jego usunięciu. Dlaczego? Prawdopodobnie to środowisko im się podoba i uznają je za korzystne z perspektywy możliwości rozwijania charakterystycznych cech komórek

rakowych. Pooperacyjne naświetlania służą kontroli dalszego rozwoju nowotworu.

Od czasu opublikowania wyników tego badania inni naukowcy odkryli już substancje chemiczne wydzielane przez pierwotne guzy w celu przygotowania owych gniazd. Zainteresowanie tym zjawiskiem znacznie wzrosło, a naukowcy zaczęli zastanawiać się nad skutkami usunięcia guza pierwotnego (głównego, jak się wydaje, winowajcy) w innych typach nowotworów. Panuje przekonanie, że tego typu długotrwałe sygnałowanie zachodzi w raku piersi oraz przypuszczalnie w raku prostaty.

Pewnego razu, we wczesnych latach 70., kiedy byłem szefem medycznym Narodowego Instytutu Zdrowia, przyjąłem w gabinecie czterdziestodziewięcioletnią kobietę z rakiem piersi, będącą w okresie perimenopauzy. Była żoną jednego z naszych wybitnych współpracowników, więc zostałem poproszony o to, aby zająć się nią osobiście. Już kilka lat wcześniej przeszła radykalną mastektomię, a ponieważ w jej węzłach chłonnych pachowych zidentyfikowano komórki rakowe, poddano ją też chemioterapii adiuwantowej. Niestety, leczenie nie zadziałało, a rak zaatakował płuca i brzuch. Wszystkie dostępne leki zostały już wykorzystane, a pacjentka była w złym stanie.

Znałem ją ze spotkań towarzyskich, na których pojawiała się ze swym mężem, gburliwym i dość bezpośrednim facetem mówiącym basem, z gęstą czupryną siwych kręconych włosów. Nie doceniał tego, co robiliśmy w NCI, i pomimo złego stanu jej zdrowia, starał się skierować ją do innego ośrodka. Był to typ sceptycznego naukowca, który kierował się przede wszystkimi dostępnymi danymi. Mocno naciskał na mnie, abym nie podejmował żadnych działań, na których skuteczność nie mam dowodów. Miałem ochotę zapytać go, dlaczego nie przyprowadził jej do nas wcześniej, zwłaszcza że dysponowaliśmy pełną wiedzą na temat tego, jak leczyć takie pacjentki we wcześniejszych stadiach choroby.

Umieszczono ją w prywatnej sali w ośrodku klinicznym Narodowych Instytutów Zdrowia na oddziale, który raczej nie przyjmował pacjentów chorych na raka. Kiedy wszedłem do tego pokoju, ujrzałem kobietę, która w żadnym stopniu nie przypominała tej, którą widywałem przy okazji towarzyskich spotkań. Zmizerniała, była blada, a na jej twarzy malowała się rozpacz. Przygnębiające wrażenie wzmagało jeszcze bezpośrednie otoczenie: bezbarwny smutny pokój o zielonych metalowych ścianach i

zielono-czarnych kafelkach. Z brzucha pacjentki już kilkakrotnie pobierano płyn, a iniekcje spowodowały zakażenie. Podawano jej więc kilka antybiotyków.

Wokół jej łóżka wisiało sześć butli z kroplówkami, których przewody były wbite w jej żyły na rękach i nogach. Miała założoną sondę nosowo-żołądkową, której celem było m.in. zapobieganie rozdęciu żołądka. W czasach, gdy byłem stażystą, taki widok oznaczał, że śmierć jest blisko. Pacjentka miała trudności z oddychaniem, wodobrzusze i niestabilne ciśnienie krwi. Pytanie, czy nie powinniśmy pozwolić jej odejść, nasuwało się samo. Ale ona nie chciała się poddać. „Doktorze DeVita, czy ja umrę?" – pytała. W odpowiedzi mówiłem tylko to, co sama wiedziała: „Nie jest pani w dobrym stanie, ale zrobimy wszystko, co w naszej mocy, aby pani nie umarła".

Na tym etapie jej choroby istniała przebadana, sprawdzona terapia, która mogłaby jej pomóc. Poruszałem się po nieznanym lądzie, nie dysponowałem żadnymi wskazówkami, co robić. Zwykle jednak, gdy istnieje jakakolwiek szansa na powodzenie jakiejś kuracji, staram się, by pacjent ją otrzymał. Fakt, że chora przechodziła perimenopauzę, komplikował sprawę. W takich przypadkach skuteczne bywa czasem podawanie hormonów. Jednak nie wiedzieliśmy, czy zadziała u kobiety w tym wieku. Nigdy zresztą nie była leczona hormonami, trudno było więc ustalić, czy powinna je przyjmować, czy też nie.

Zasugerowałem, by zacząć od naświetlań brzucha, co miało przynieść podwójny efekt: spowolnić gromadzenie się w nim płynu z guza oraz „wyczyścić" jajniki. Jeśli jej jajniki wciąż produkowały tyle estrogenów, że napędzały wzrost guza, zatrzymanie ich pracy mogło zadziałać przeciwnowotworowo (dopływ estrogenów do guza napędzał długoterminową proliferację – wyróżnik raka). Tak czy inaczej, sądziłem, że przynajmniej nie pogorszy to jej sytuacji.

Ale jej mężowi się to nie spodobało. „Tonący brzytwy się chwyta" – komentował. „Otóż to" – odpowiadałem. Także radioterapeuta nie był zachwycony. Pacjentkę podłączoną do tak wielu przewodów trudno było przenieść do budynku radioterapii. Zarówno radioterapeuta, jak i jej mąż uważali, że będzie to daremny trud. Ona sama chciała jednak spróbować. Mąż niechętnie na to przystał.

Naświetlanie niemal natychmiast spowolniło gromadzenie się płynu w brzuchu. Po kilku tygodniach udało się też zwalczyć infekcję. W ciągu miesiąca zniknęły też guzy w płucach. Bardzo dokładnie szukaliśmy guza w brzuchu. Tego również już tam nie było.

Sześć tygodni po tym, jak stanęła u progu śmierci, wróciła do domu. I nie potrzebowała dalszego leczenia. Regularnie przyjmowałem ją na wizyty kontrolne; mijały lata, ale nie musieliśmy wznawiać terapii. Nie chciałem zresztą tego robić. Nie do końca było dla mnie jasne, co było źródłem tak świetnej odpowiedzi jej organizmu na terapię, a bałem się namieszać. Żyła normalnym życiem. Nie wiedzieliśmy, co się stało i dlaczego naświetlania przyniosły tak niezwykły efekt. Każdy taki przypadek uczy nas czegoś nowego. Lecz dla mnie ludzie to nie tylko przypadki chorób, które w sobie noszą. Każda osoba ma swoje życie, rodzinę, przyszłość – i prawo do tego, aby dać jej wszelkie możliwe szanse z tej przyszłości skorzystać.

Rak zaatakował ponownie dopiero po dziesięciu latach. W tych samych miejscach, co poprzednio. Tym razem był już całkowicie niewrażliwy na chemioterapię oraz terapię hormonalną. Kobieta zmarła w bardzo krótkim czasie. Już za pierwszym razem nowotwór był agresywny. Gdy powrócił – okazał się jeszcze bardziej zabójczy. Jednak przez dziesięć lat pozostawał uśpiony i nie sprawiał kłopotów.

Kilka lat później zadzwonił do mnie z Los Angeles mój były podopieczny, Charles „Mick” Haskell, w sprawie innej pacjentki cierpiącej na raka piersi z przerzutami. Pani W. kończyła właśnie szóstą dekadę życia. Przeszła już mastektomię, jednak rak powrócił, atakując kości oraz płuca. Kobieta była w okresie menopauzy, a więc osiągnęła odpowiedni wiek, by spróbować terapii hormonalnej – przerzuty do kości dobrze odpowiadają na taką terapię. Charles w rozmowie telefonicznej powiedział mi jednak, że już tego próbował. Bez skutku. Chciał podać jej adriamycynę – lek chemioterapeutyczny, który w owych czasach stanowił standard leczenia. Był jednak pewien problem. Przez adriamycynę wypadają włosy. Pani W. była natomiast zamieszkałą w Beverly Hills damą z towarzystwa i nie zamierzała tracić włosów. Odmówiła przyjmowania leku.

Haskell poprosił mnie o przysługę. „Vince, chciałbym, abyś tu przyjechał, zobaczył ją i przekonał, że powinna przyjmować adriamycynę. Potrzeba jej autorytetu, który potwierdzi moją rekomendację” – powiedział.

Była to dlań ważna pacjentka, więc zgodziłem się skonsultować jej przypadek.

Kiedy spotkaliśmy się na lotnisku w Los Angeles, zrozumiałem, dlaczego pani W. była tak ważna dla Micka Haskella. Przy wyjściu czekał na mnie kierowca kremowego Rolls-Royce'a Silver Clouda z 1932 roku. Szofer trzymał kartkę z moim nazwiskiem. Zawiózł mnie do hotelu Beverly Wilshire, gdzie pani W. i jej córka wynajmowały luksusowy apartament. Poinformował mnie, że w dalszej kolejności zabierze mnie na spotkanie z panią W. w klinice i pokaże mi miasto. Zgaduję, że miało mi to sprawić przyjemność. Całe to wielkopańskie przyjęcie spowodowało, że zacząłem czuć się winny w związku z tym, iż przyjechałem do L.A., by powiedzieć tylko to: „Zgadzam się, że powinna pani przyjmować adriamycynę".

Tamtego popołudnia, przed przyjęciem pani W. w gabinecie poprosiłem w szpitalu o jej historię choroby i wyniki prześwietleń. W ciągu pięciu minut dostrzegłem coś, co umknęło Haskellowi. Nieprawdą było, że pani W. nie reagowała na leczenie hormonalne. Terapia hormonalna doprowadziła do pojawienia się objawów choroby, a nowe zmiany w kościach, uwidocznione na zdjęciach rentgenowskich, kazały jej lekarzom sądzić, że jej stan się pogarsza. Dlatego też zaprzestano terapii. Tymczasem nie jest rzeczą niezwykłą, że niewidoczne początkowo przerzuty do kości stają się widoczne, gdy nowotwór zaczyna odpowiadać na leczenie. Dzieje się tak dlatego, że kość wokół guza zaczyna nieco zmieniać kształt, a miejsca, w których kość się przerzedza, osłabiona naciekiem rakowym, wcześniej zbyt małe, by być wykryte, pojawiają się wówczas nawet na zwykłym rentgenie. Wyniki prześwietleń pokazały, że pani W. w istocie była bardzo wrażliwa na działanie hormonów.

Zawołałem Micka. „Podawanie jej adriamycyny będzie niewłaściwym leczeniem" – powiedziałem mu i wyjaśniłem, jak, moim zdaniem, przedstawia się sytuacja. „Myślę, że powinniście wrócić do terapii hormonalnej". Argumentowałem, że w ten sposób w przyszłości łatwo poradzi sobie z ewentualnymi nawrotami choroby – bo będzie miał do dyspozycji arsenał innych leków. A do tego, choć dozna lekkich skutków ubocznych, pani W. zachowa włosy. Haskell, który jest wybitnym onkologiem, był zatrwożony tym, że przeoczył tak podstawową diagnozę. Przypomniałem mu, że trafia się to nawet najlepszym, a zdarzyło się to również i mnie.

Gdy przedstawiłem się pani W. i zbadałem ją, zrozumiałem, dlaczego nie chciała tracić włosów z powodu zastosowania terapii, która w najlepszym razie wydłużyłaby jej życie o kilka miesięcy. Nawet w szpitalnym szlafroku wyglądała absolutnie elegancko. Miała pieczołowicie wystylizowaną fryzurę. Bardzo ucieszyły ją moje zalecenia. Była zadowolona, że Mick wpadł na pomysł, bym przyjechał i skonsultował jej przypadek. Poddała się terapii i doznała całkowitej remisji. Wszystkie zmiany w kościach i przerzuty do płuc zniknęły. Nawrotów nie było.

Za każdym razem, gdy przyjeżdżałem do Los Angeles, by przyjąć ją na kontrolę, oddawała mi swojego Rolls Royce'a do dyspozycji. „Może go pan sam prowadzić" – mówiła. „Za żadne skarby" – odpowiadałem. Zatrzymywałem się jednak w hotelu Beverly Wilshire, w pokoju położonym o kilka pięter niżej od jej apartamentu. Pani W. dożyła ślubu swej córki i narodzin dwojga wnuków. Dziesięć lat później, gdy miała 78 lat, nowotwór powrócił. Był dużo bardziej agresywny i zabił ją w ciągu kilku miesięcy.

Zarówno żona mojego współpracownika, jak i pani W., chorowały na bardzo inwazyjnego raka. W obu przypadkach jednak byliśmy w stanie uśpić komórki nowotworowe na co najmniej dziesięć lat. Dokonując manipulacji hormonalnych, zresetowaliśmy mechanizmy wzrostu utrzymujących się w ich organizmach komórek nowotworowych; można powiedzieć, że [na jakiś czas] je wyłączyliśmy. Podejrzewam, że dezaktywowaliśmy kluczowy wyróżnik, bez którego komórki te nie mogły wzrastać. Możliwe też, że zmieniliśmy jakąś cechę mikrośrodowiska, która była kluczowa dla wzrostu guza.

Jak pewnie pamiętacie, jedną z cech charakterystycznych komórki rakowej jest jej zdolność do indukowania angiogenezy, czyli tworzenia nowych naczyń krwionośnych, dostarczających guzowi substancji odżywczych. To również jest obszar rozwoju dla medycyny. Zablokowanie angiogenezy pozbawi guza substancji odżywczych, zahamuje jego wzrost i uśpi go albo zabije. Naukowcem, który dokonał na tym polu przełomowych odkryć, był Judah Folkman, chirurg pediatra, wykładowca i znakomity badacz z laboratoriów Uniwersytetu Harvarda.

Folkman, który zmarł w 2008 roku, był cudownym człowiekiem. Wszyscy go lubili. Był średniego wzrostu i delikatnej budowy. Lubił

rozmawiać. Był facetem, z którym chciałoby się wyjść na piwo. W latach 60., zanim jeszcze poznaliśmy wyróżniki raka, wpadł na pomysł, że guzy muszą w jakiś sposób tworzyć naczynia krwionośne, by zagwarantować sobie dostęp do składników odżywczych, których potrzebują. Sądził, że wydzielają one jakieś związki chemiczne pobudzające tworzenie tych naczyń. Nazwał je „czynnikami angiogenezy". Uważał, że jeśli uda mu się wstrzymać angiogenezę, być może zagłodzi guza na śmierć. W ten sposób rozpoczął czterdziestoletni okres badań nad czynnikami angiogenicznymi.

Dla celów badawczych wykorzystał oko królika – w którym powstawały naczynia krwionośne, a to dlatego, iż łatwo było ów proces zwizualizować. Wpuszczał wyciągi z guzów do oczu królików, aby obserwować, czy wytworzą one nowe naczynia krwionośne.

Choć wszyscy lubili Judah i mu ufali, nikt nie wierzył, że jego badania będą miały jakiekolwiek znaczenie. Kiedy jeszcze byłem stażystą w NCI, chodziłem na sympozja medycyny klinicznej odbywające się w Atlantic City (w stanie New Jersey). Judah występował na nich co roku. W trakcie jego prezentacji atmosfera nie do końca była poważna. Lekarze na widowni wręcz śmiali się z niego. Potrafił wprawdzie wyizolować coś, co nazwał czynnikiem angiogenicznym, ale nie był w stanie go oczyścić. Co roku pokazywał nam ciemną plamę na płytce chromatograficznej. Z czasem plama zaczęła mieć coraz wyraźniejszą strukturę. Judah zbliżał się do wyizolowania czynnika wzrostu. Choć lekarze wyśmiewali go, nie dawał za wygraną. Jego wytrwałość opłaciła się.

Kiedy w końcu wyizolował i opisał czynniki angiogenezy, zyskał powszechny szacunek. Otworzył zupełnie nowy rozdział w historii badań nad terapiami onkologicznymi. Udało mu się także wynaleźć środki hamujące działanie czynników angiogenicznych – angiostatynę oraz endostatynę. Zasugerował jednocześnie, że stan uśpienia raka u pacjentek, które opisałem, wynikał prawdopodobnie z tego, że komórki guza, które przetrwały, znajdowały się zbyt daleko od naczyń krwionośnych. Nie miały dostępu do substancji odżywczych.

Aby przetestować działanie czynników angiogenezy na prawdziwych nowotworach, potrzebował teraz innego modelu zwierzęcego. Wybrał myszy. Wstrzykiwał ludzkie komórki rakowe do skóry myszy, a następnie – podawał im inhibitory angiogenezy. Guzy nieodmiennie kurczyły się i znikały. Folkman wykazał także, dzięki przeprowadzeniu biopsji mysiej

skóry, że po terapii wciąż pozostawało w niej nieco komórek rakowych, które dążyły do zbliżenia się do naczyń krwionośnych, by zyskać dostęp do substancji odżywczych. Były żywe, ale nie dzieliły się.

Było coś zdumiewającego w eksperymentach Judah: myszy żyły zupełnie normalnie, dopóki trwało leczenie. Nie rozwinęły odporności na inhibitory angiogenezy, choć wiemy, że nowotwory stale uodparniają się na leki onkologiczne. Było to dokładnie to, czego szukaliśmy.

Judah był tak głęboko przekonany o tym, że wynalazł nowy sposób leczenia raka, że powiedział swoim studentom i asystentom, iż podwoi pensję osobie, która wskaże nowotwór, który nie odpowie na opracowaną przezeń terapię. Nikomu się nie udało.

Badania Judah przyniosły mu wiele nagród, w tym Nagrodę Laskera. Wielu ludzi było pewnych, że otrzyma także Nagrodę Nobla. Firma farmaceutyczna Bristol-Myers Squibb była tak podekscytowana wynikami prowadzonych przez niego eksperymentów, że zainwestowała 40 milionów dolarów w zakup praw do prac nad rozwojem angiostatyny.

W opublikowanym w niedzielę 2 maja 1998 roku artykule w „The New York Times” Gina Kolata wychwalała związki chemiczne odkryte przez Judah tak kwieciście, że cena akcji założonej przez niego firmy EntreMed (powstała dla celów rozwijania badań nad czynnikami angiogenezy na użytek kliniczny) poszybowała z poziomu 12 dolarów do 85 dolarów w ciągu jednego dnia. Pomógł fakt, że laureat Nagrody Nobla, Jim Watson, jeden z odkrywców struktury DNA, powiedział „Timesowi”, iż: „Judah wyleczy raka w ciągu dwóch lat”.

Ekscytacja i optymizm szybko jednak zniknęły. Okazało się, że inni nie są w stanie powtórzyć laboratoryjnych badań Judah, a Bristol-Myers Squibb ma kłopoty z odtworzeniem eksperymentów na angiostatynie. Ostatecznie potwierdzono to w lutym 1999 roku, gdy firma ogłosiła, że zarzuca ów program badawczy. 40 mln dolarów przepadło.

We wrześniu 1999 roku brałem udział w spotkaniu pewnego think tanku odbywającym się w Aspen w stanie Colorado. Organizował je Ted Forstmann, miliarder, inwestor i filantrop. Stoczyliśmy tam świetne, otwarte debaty. Rozmawialiśmy o wszystkim, od bankowości do medycyny. Zasiadałem w jednym panelu z Craigiem Venterem, pionierem sekwencjonowania genomu ludzkiego, oraz innymi wybitnymi naukowcami. Na widowni zgromadziła się śmietanka towarzyska kraju:

Oprah Winfrey, Colin Powell, Martha Stewart, Dick Cheney i wiele innych sław. Omawialiśmy aktualne trendy w medycynie, a kiedy poruszyliśmy sprawę antyangiogenezy, wspomniałem o trudnościach, z jakimi borykają się naukowcy próbujący powtórzyć badania Judy Folkmana.

Na widowni siedział Jim Watson. Wstał z miejsca, aby przemówić. Powiedział, że nie martwi się o badania Judah; inni wkrótce z pewnością je powtórzą. Jeszcze raz podkreślił swoją śmiałą przepowiednię: „Dwa lata temu powiedziałem, że Judah Folkman wyleczy raka w ciągu dwóch lat. Myliłem się. Ale zrobi to w ciągu kolejnych dwóch lat".

Słuchacze byli zdumieni. Ja również. Społeczeństwo darzy laureatów Nagrody Nobla ogromnym zaufaniem. Widziałem, co malowało się na twarzach ludzi starających się przetrawić słowa Watsona. Rok później Judah zaprezentował wyniki swej pracy podczas sesji plenarnej na spotkaniu Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [*American Society of Clinical Oncology*, ASCO]. Sala była wypełniona po brzegi. Judah stał w oddali, wysoko na scenie. Jego wystąpienie wyświetlano na ogromnych ekranach znajdujących się na widowni. Zasiadało na niej ponad 10 tysięcy lekarzy. Przez mikrofon przeznaczony dla słuchaczy starałem się zadać Folkmanowi pytanie, które wynikało z moich wątpliwości. W panującym zgiełku nikt mnie jednak nie słyszał.

To było piętnaście lat temu. Choć angiostatyna oraz endostatyna ostatecznie zawiodły, inne związki chemiczne, które uniemożliwiają guzowi tworzenie nowych naczyń krwionośnych, trafiły do sprzedaży. Przede wszystkim bewacyzumab (Avastin). Niektóre tego rodzaju leki są w stanie wydłużyć życie pacjenta, ale tylko o kilka miesięcy, a nie o lata. Na pewno nie są w stanie sprawić, aby człowiek z rakiem żył tyle, co zdrowa osoba. W praktyce leki te nie są nawet w części tak skuteczne, jak skuteczne były w eksperymentach Folkmana na myszach. Na pewno są też zbyt słabe, by zamienić raka w chorobę przewlekłą.

Podniecenie towarzyszące antyangiogenezie było miarą pragnienia onkologów, aby dokonać czegoś innowacyjnego. Niestety, za entuzjazmem nie podążyły wyniki. Co poszło nie tak? Czy Judah był nieuczciwy? Pojawiały się takie sugestie, jednak ja nie dawałem im wiary. Judah Folkman jest jednym z najprzyzwoitszych i najuczciwszych naukowców, jakich kiedykolwiek spotkałem. Jego uczciwość była moim zdaniem niepodważalna.

Okazało się jednak, że oślepiło go pragnienie, by jego praca przyniosła owoce. W konsekwencji nie dostrzegał wad przyjętej przez siebie metodologii. Próbował swoich środków chemicznych na różnych ludzkich nowotworach – piersi, jelita grubego, mięsakach i nie tylko. Za każdym razem guz znikał. Wszystkie implantowano do skóry myszy.

Ostatecznie okazało się, że celem angiostatyny stawały się normalne naczynia krwionośne w skórze myszy, a nie sam guz. Judah wykazał, że angiostatyna działa bardzo skutecznie na naczynia krwionośne w skórze myszy. I to wszystko. Ludzka skóra jest inna niż skóra myszy. Nadto guzy, które zabijają naszych pacjentów, nie powstają w skórze; znajdują się w płucach, wątrobie oraz innych organach odżywianych przez zwykłe naczynia krwionośne. Gdybym pracował z Judah Folkmanem, mógłbym podwoić swoje zarobki, zmieniając metodologię eksperymentu. Próbowałem mu o tym powiedzieć, ale nie chciał mnie słuchać. Wspominałem o tym kilku jego bliskim przyjaciołom w nadziei na to, że być może im da się przekonać. Wyśmiali mnie. Sugerowanie, że Judah mógłby się mylić, było niedopuszczalne.

Badania Judah jasno pokazały, że można zagłodzić guza na śmierć albo uśpić go poprzez odcięcie mu dopływu krwi. Ale myszy to nie ludzie. Choć gryzonie czasem, dla celów naukowych, mogą zastępować człowieka, nie wszystko, co zachodzi w ich organizmach, da się powtórzyć w ludzkim ciele. Należy dokonać szczegółowej ewaluacji procesu, który zaobserwowaliśmy u myszy, zanim założymy, że tak samo będzie on przebiegał u człowieka.

Odcięcie dopływu krwi do guza wciąż uznaje się za jedną z opcji w leczeniu raka. To właśnie słabym dopływem krwi można tłumaczyć fakt pozostawania niektórych nowotworów w uśpieniu przez lata, w sposób, jaki opisałem na przykładach. Same inhibitory angiogenezy nie były dotąd w stanie zmienić raka w chorobę przewlekłą, na co liczył Judah. I na co wszyscy mieliśmy nadzieję. Być może uda się jeszcze udoskonalić tę terapię. Nie do końca wiadomo bowiem, jak optymalnie wykorzystywać tego typu leki. Istnieją wszelako mocne dowody na to, że będzie się je stosować w połączeniu z innymi terapiami, skupiającymi się na niszczeniu danego wyróżnika raka, by w ten sposób w pełni wykorzystać ich potencjał.

Obecnie w onkologii prowadzi się wiele interesujących badań skupiających się na tej cesze charakterystycznej raka, którą jest uciekanie spod nadzoru immunologicznego. Steve Rosenberg był pierwszym naukowcem, który badał, czy układ odpornościowy jest zdolny do walki z nowotworem. Większość badaczy sądziła, że to niemożliwe – choroba rozwijała się bowiem swobodnie, a mechanizmy układu odpornościowego, które służą atakowaniu „najeźdźców", nie broniły organizmu przed rakiem i nie krępowały jego rozwoju. Uważano, że skoro komórki rakowe powstają w ludzkim organizmie, to układowi odpornościowemu nie udaje się ich rozpoznać.

Jednak w 1968 roku, gdy Rosenberg jako młody lekarz pracował w szpitalu VA Medical Center w West Roxbury w Bostonie, spotkał pacjenta, którego historia przeczyła temu przekonaniu. DeAngelo – bo tak go nazywa Rosenberg – miał problem z pęcherzykiem żółciowym. Gdy Steve zajrzał do jego historii choroby, odkrył, że ów człowiek dwanaście lat wcześniej został wypisany ze szpitala do domu w stanie terminalnym. Według dokumentów jego organizm był pełen guzów. Tymczasem pacjent po tych wszystkich latach wciąż żył i oto zjawiał się w szpitalu z niegroźnym stanem zapalnym dróg żółciowych. Nie był poddany żadnemu leczeniu na raka, który, jak wszyscy zakładali, dawno już miał go zabić.

Rosenberg sądził, że DeAngelo zawdzięcza to swojemu układowi odpornościowemu. Ale dlaczego? Jak to się stało, że przeżył, kiedy inni umarli? Był to początek drogi Rosenberga, którą podążał przez wiele lat – poszukując odpowiedzi na pytanie, czy ludzki układ immunologiczny jest zdolny do rozpoznawania i zwalczania raka, i dążąc do wzmocnienia tych jego właściwości. W 1985 roku Rosenberg opublikował w piśmie „The New England Journal of Medicine" artykuł, w którym wykazał, że niewielki odsetek chorych na czerniaka i raka nerki odpowiadał na wstrzyknięcie im limfocytów, których działanie zostało wzmocnione przez czynnik wzrostu stymulujący wzrost ich liczby. Choć niektórzy odpowiadali na terapię błyskawicznie, pomimo lat „majstrowania" wokół tego tematu, w przypadku większości chorych okazała się ona nieskuteczna.

Przez dziesięciolecia badania nad immunoterapią nie spełniały pokładanych w nich oczekiwań. Niektórzy badacze zaczęli przejawiać pesymizm wobec zdolności układu odpornościowego do walki z rakiem. Wszystko zmieniło się w 1996 roku, kiedy Jim Allison odkrył „punkty

kontrolne układu odpornościowego” [*immune checkpoints*]. Tworzą one wewnątrzkomórkowy mechanizm, który stanowi zaporę zdolną do wyłączenia działania układu odpornościowego i uniemożliwiającą mu działanie wrogie wobec własnego organizmu[19].

W normalnych warunkach nasze limfocyty zwalczają ciała obce. Gdy jednak atakują zdrowe komórki, działają na szkodę organizmu. Zwykle tego nie czynią, ponieważ Matka Natura zaprojektowała pewien system, który potrafi unieszkodliwić limfocyty w taki sposób, by nie niszczyły zdrowej tkanki. Jednak komórki rakowe również posiadają tę zdolność. Wyłączają układ odpornościowy, gdy ten uznaje je za ciała obce.

Odkryto dwa takie punkty kontrolne, znane jako CTLA4[20] oraz PD-1. Wiemy, jak za pomocą leków blokować ich działanie, by limfocyty mogły rozpoznawać komórki rakowe jako wrogie (takie, które trzeba zabić i zniszczyć). Dwa tego rodzaju leki zostały już (z pewnym opóźnieniem) zatwierdzone przez Agencję ds. Żywności i Leków, a kolejny powinien pojawić się niebawem. Obecnie trwają prace nad ponad dwudziestoma blokerami tychże punktów kontrolnych. Dzięki nim dochodzi do niezwykłych wręcz uzdrowień chorych na czerniaka czy drobnokomórkowego raka płuc, czyli nowotwory do tej pory stanowiące wyrok dla pacjenta. Chorzy zmagający się z nimi pozostają obecnie w stanie zawieszenia: pomiędzy chorobą przewlekłą a wyleczeniem. Poczyniłem pewną ciekawą obserwację. Każdy znany mi onkolog specjalizujący się w leczeniu raka płuc uważa leki działające przeciwko PD-1 za najlepszą dostępną terapię dla nowotworu płuc z przerzutami, jednak tylko pacjenci uczestniczący w próbach klinicznych mają do tych specyfików dostęp. Dwa z tych leków zostały zatwierdzone przez FDA dla terapii czerniaka. Mimo że dzięki badaniom nad czerniakiem znamy ich profil bezpieczeństwa, wciąż nie zostały one zatwierdzone do terapii raka płuc. Tysiącom cierpiących na raka płuc odmawia się dziś szansy na dobre życie bez żadnego sensownego powodu.

Steve Rosenberg, który nigdy nie porzucił koncepcji wspierania działania własnych komórek chorego, zapoczątkował inżynierię genetyczną limfocytów NTK [*natural killer T-cells*][21]. Metoda Rosenberga polega na pobieraniu komórek z ciała pacjenta, uzbrajaniu ich w laboratorium w ten sposób, aby atakowały dany marker lub mutację w dowolnej komórce rakowej, a następnie ponownym wprowadzaniu do organizmu człowieka[22].

Wyniki pierwszych badań, prowadzonych na osobach będących w złym stanie, które wyczerpały już wszystkie możliwości leczenia, były zachwycające. Ci, którzy mogli obserwować pozytywne reakcje na kuracją, wierzą, że wreszcie udało się nam w pełni zrealizować potencjał immunoterapii.

Z czynnikami tymi jest związane pewne interesujące zjawisko. Niektórzy chorzy odpowiadają na terapię powoli, a odpowiedź rozciąga się na dłuższy okres. Co więcej, ich guzy wcale nie znikają do końca. Wydaje się, że ich układy odpornościowe hamują rozrost guza, ale nie niszczą go. Pacjenci ci żyją znacznie dłużej niż żyliby bez leczenia, ale nie doznają całkowitej remisji, która jest warunkiem koniecznym wyleczenia raka.

Obecnie mamy pokaźny arsenał środków do wykorzystania w terapii każdego pacjenta chorującego na nowotwór z przerzutami. Możemy leczyć rozprzestrzenioną chorobę nowotworową, tak by zachowywała się jak choroba przewlekła (nawet jeśli rak pozostaje widoczny). Możemy wprowadzać komórki rakowe w stan uśpienia. Możemy także używać chemioterapii celowanej, jeśli oczywiście znamy cel i dysponujemy lekiem, który blokuje wyróżnik raka. Coraz częściej zmieniamy chorobę nowotworową w chorobę przewlekłą.

Największą nadzieję na śmierć raka dają nam kombinacyjna chemioterapia celowana oraz terapia kombinacyjna skierowana przeciwko wyróżnikom raka – pod warunkiem, że nauczymy się je stosować w sposób efektywny i podawać chorym w formie spersonalizowanej. Wymaga to od nas czegoś więcej niż dalszego prowadzenia badań. Kluczowa jest elastyczność, która pozwoli nam przechytrzyć komórkę rakową.

Mary Lasker popełniła dwa błędy taktyczne, kiedy rozpoczynała wojnę z rakiem. Pierwszy polegał na niewłaściwej ocenie skutków, jakie niespełnienie obietnicy opracowania leku na raka (w zdecydowanie za krótkim czasie) spowoduje w przerażonym społeczeństwie. Drugi wynikał z przekonania, że skoro potrafiliśmy już za pomocą chemii wyleczyć raka w zaawansowanym stadium, to osiągnęliśmy w onkologii punkt krytyczny. Niestety tak nie jest. Winston Churchill, odnosząc się do zwycięstwa aliantów w Afryce Północnej, powiedział kiedyś: „To nie jest koniec. To nawet nie jest początek końca. To jest prawdopodobnie koniec początku”. W 1972 roku byliśmy w najlepszym razie na końcu początkowej fazy.

Sądzę, że rzeczywisty punkt krytyczny osiągnęliśmy dopiero teraz. I że to początek końca raka.

[1] Begley S.: *Rethinking the war on cancer*, „Newsweek”, 5 września 2008. Dostępny w Internecie: www.newsweek.com/rethinking-war-cancer-88941 [dostęp: 30.06.2016].

[2] Kolata G.: *Forty years' war: advances elusive in the drive to cure cancer*, „The New York Times”, 23 kwietnia 2009. Dostępny w Internecie: www.nytimes.com/2009/04/24/health/policy/24cancer.html?_r=0 [dostęp: 30.06.2016].

[3] Leaf C.: *The truth in small doses: why we're losing the war on cancer – and how to win it*, Nowy Jork: Simon & Schuster, 2013.

[4] Murphy K.M., Topel R.H.: *The Value of Health and Longevity*, „Journal of Political Economy” 2006, nr 5, s. 871.

[5] Hanahan D., Weinberg R.A.: *Hallmarks of cancer: the next generation*, „Cell” 2011, nr 5, s. 646–674.

[6] Weinberg R.A.: *The biology of cancer*, Nowy Jork: Garland Science, 2007.

[7] Hanahan D., Weinberg R.A.: *The hallmarks of cancer*, „Cell” 2000, nr 1, s. 57–70.

[8] Chodzi o generała George'a Pattona, który dowodząc amerykańską 3. Armią podczas II wojny światowej, w początkach 1945 roku w brawurowy sposób pokonał wojska niemieckie, przełamując tzw. Linię Zygfryda. Wcześniej, w 1944 roku, Patton zasłynął tym, że przełamał impas wojny pozycyjnej na kontynencie europejskim. Jego armia tak szybko rozprawiała się z Niemcami na terenie Francji, że w ciągu dwóch tygodni przesunęła front o 900 km. W pewnym momencie okazało się, że wojska alianckie muszą się zatrzymać, bo zabrakło im paliwa i amunicji – przyp. Kurhaus.

[9] Jak zwracaliśmy uwagę w przypisach na początku książki, sytuacja ta się zmienia. W styczniu 2016 roku amerykański prezydent Barack Obama ogłosił narodowy plan walki z rakiem, który oznaczać ma m.in. zwiększenie budżetu Narodowych Instytutów Zdrowia. W samym 2016 roku na poszukiwania nowych terapii przeznaczonych zostanie 200 mln dolarów. W kolejnych latach ok. 750 mln dolarów – przyp. Kurhaus.

[10] Talidomid, organiczny związek chemiczny o działaniu przeciwwymiotnym, usypiającym i przeciwbólowym, w latach 60. XX w. nagminnie przepisywany ciężarnym kobietom jako lek na poranne nudności. Gdy okazało się, że wśród dzieci pacjentek stosujących ten specyfik często występuje wada rozwojowa kończyn określana mianem „fokomelii”, wstrzymano jego dystrybucję. „Talidomidowa tragedia” stała się natomiast przyczynkiem do wprowadzenia nowych przepisów – poprawek Kefauvera-Harrisa (K-H) z 1962 roku, które rozszerzyły uprawnienia amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków – przyp. Kurhaus.

[11] Laubach J. i in.: *The Evolution and Impact of Therapy in Multiple Myeloma*, dodatek do „Medical Oncology” 2010, nr 27, s. 1–6.

[12] Innymi słowy terapia celowana molekularnie wykorzystuje cechy genetyczne, które różnią komórki nowotworowe od zdrowych komórek. I dzięki temu atakuje tylko te pierwsze, nie uszkadzając prawidłowo funkcjonujących komórek – przyp. Kurhaus.

[13] Przełom blastyczny lub kryza blastyczna to gwałtowny wzrost liczny komórek blastycznych. Faza ta kończy się śmiercią pacjenta – przyp. Kurhaus.

[14] Stanley Cohen (ur. 1922) to słynny amerykański biochemik, który za swoją pracę uhonorowany został (jednocześnie z Ritą Levi-Montalcini) w 1986 roku Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny – przyp. Kurhaus.

[15] Maheswaran S. i in.: *Detection of Mutations in EGFR in Circulating Lung-Cancer Cells*, „New England Journal of Medicine" 2008, nr 359, s. 366–377.

[16] Chang D.Z. i in.: *Phase I Trial of Capecitabine in Combination with Interferon Alpha in Patients with Metastatic Renal Cancer: Toxicity and Pharmacokinetics*, „Cancer Chemotherapy and Pharmacology" 2001, nr 48, s. 493–498.

[17] Mickisch G. H. J. i in.: *Radical Nephrectomy plus Interferon-Alfa-Based Immunotherapy Compared with Interferon Alfa Alone in Metastatic Renal-Cell Carcinoma: A Randomised Trial*, „Lancet" 2001, nr 9286, s. 966–970.

[18] Komunikat prasowy: „Keeping Cancer from Fertile Ground: Weill Cornell Team Identifies Key Players in Pre-metastasis'; Groundbreaking Work Could Lead to New Drug Targets and Methods of Assessing Cancer Recurrence Risk", Biuro Prasowe Weill Cornell, 7 grudnia 2005.

[19] Leach D. R. i in.: *Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade*, „Science" 1996, nr 5256, s. 1734–1736.

[20] Mój przyjaciel Lee otrzymywał w NCI wczesną wersję przeciwciała działającego na CTLA4. Doznał na tyle dotkliwych skutków ubocznych, że terapia została przerwana. Często myślałem o jego niecodziennie dobrej odpowiedzi na chemioterapię po otrzymywaniu tegoż przeciwciała i zastanawiałem się, czy nie był to po prostu opóźniony efekt terapii skierowanej przeciwko CTLA4.

[21] Tran E. i in.: *Cancer Immunotherapy Based on Mutation-Specific CD4+ T Cells in a Patient with Epithelial Cancer*, „Science" 2014, nr 6184, s. 641–645.

[22] Kochenderfer J. N. i in.: *B-CellDepletion and Remissions of Malignancy along with Cytokine-Associated Toxicity in a Clinical Trial of Anti-CD19Chimeric-Antigen-Receptor-TransducedT cells*, „Blood" 2012, nr 12, s. 2709–2720.

Rozdział 11
ZAWISTNY LOS. ODSŁONA DRUGA

W 2009 roku odebrałem kolejny telefon z informacją o tym, że ktoś ma raka. Tym razem chodziło o mnie.

Od lat biegałem od półtora do trzech kilometrów dziennie, bez żadnych wypadków. Od przeprowadzki do Connecticut, kiedy to zacząłem pracować w Yale, robiłem trzykilometrowe trasy: do końca naszej ulicy i z powrotem. Zimą 2006 roku, biegnąc tamtędy, straciłem równowagę na śliskiej nawierzchni. Szarpnęło mną na tyle mocno, że uszkodziłem sobie chrząstkę w prawym kolanie.

Lekarze w dość osobliwy sposób traktują swoje własne zdrowie. Niektórzy sumiennie, co roku, przechodzą badania lekarskie, zdrowo się odżywiają i regularnie uprawiają sport. Inni skwapliwie unikają wizyt w gabinetach medycznych i ignorują porady, jakich sami udzielają pacjentom.

Znałem kiedyś chirurga, który nazywał się – o ironio! – Brian Blades[1]. W trakcie swej rezydentury współpracował ze słynnym Evartsem Grahamem, który jako pierwszy przeprowadził operację usunięcia płuca w ramach leczenia nowotworu płuc. Z czasem także Blades stał się bardzo znanym chirurgiem klatki piersiowej. Miał jednak zwyczaj przerywania operacji, aby pójść zapalić. Robił to, choć wielokrotnie w trakcie swej pracy trzymał w rękach zniszczone przez nowotwór ludzkie płuca. Zmarł na raka płuc.

Ja względem niepożądanych zachowań zdrowotnych znajduję się gdzieś pośrodku skali. Zawsze odżywiałem się dość zdrowo. Kiedy badania jasno wykazały, że regularne spożywanie owoców, warzyw i błonnika zapobiega chorobom układu krążenia, a może nawet i nowotworom, zmieniłem dietę. Przez pewien czas paliłem wprawdzie papierosy, ale rzuciłem, gdy biuro

naczelnego lekarza Stanów Zjednoczonych opublikowało raport dowodzący istnienia związku pomiędzy paleniem tytoniu a zachorowaniem na raka. Zawsze regularnie ćwiczyłem.

Mam jednak ułomność polegającą na tym, że od zawsze unikam chodzenia do lekarza. W jakiejkolwiek sprawie. Robiłem to z tego samego powodu, co wszyscy: obawiam się złych wieści. Aż nazbyt dobrze zdaję sobie sprawę z tego, w jakiej formie takie wiadomości bywają podawane.

Unikanie przedstawicieli służby zdrowia wymaga oczywiście pewnej cierpliwości. Oznacza na przykład tolerowanie do pewnego stopnia bólu i dyskomfortu. Z biegiem lat nauczyłem się, że mogę zignorować i znieść bardzo wiele. W 2006 roku ból i opuchlizna mojego kolana stały się jednak zbyt dotkliwe, abym mógł to lekceważyć. Nie miałem wyboru, musiałem udać się na wizytę do ortopedy. Okazało się, że mam uszkodzoną łąkotkę. Gdy nie pomogła rehabilitacja, musiałem poddać się zabiegowi chirurgicznemu.

Mój powrót do zdrowia komplikował się przez problem zatrzymania moczu. Dolegliwość ta, będąca częstym powikłaniem pooperacyjnym, oznacza, że pęcherz nie chce się do końca opróżnić. W moim przypadku sprawa była poważniejsza, niż bywa zwykle w takich sytuacjach, ponieważ miałem jednocześnie powiększony gruczoł krokowy. Nigdy wcześniej go nie badałem. Dlaczego? Objawy jakie daje (łagodny) przerost prostaty i rak prostaty są podobne. Obawiałem się tego, że mam nowotwór. Teraz, przez wzgląd na powikłania pooperacyjne, nie miałem już możliwości unikania dalej tematu. Czekał mnie właściwie horror. Bo jeśli rzeczywiście źródłem objawów, które od długiego czasu ignorowałem, był rak, to choroba mogła być już bardzo zaawansowana.

Lekarz, do którego poszedłem z moim problemem zatrzymania moczu, nie był głupi. Siedziałem przed nim na twardej metalowej leżance dla pacjentów, wyraźnie zaniepokojony, ubrany w cienką niebieską koszulę. Spojrzał na mnie i powiedział: „Powinniśmy wykonać test PSA”. „Nie” – odparłem. Ale zgodziłem się, aby wykonał badanie palpacyjne[2].

Wiele można się dowiedzieć, badając w ten sposób gruczoł krokowy. Zdrowa prostata jest gładka i sprężysta. Guzki i twarde krawędzie są natomiast złym objawem. Oznaczają, że w tkance zaszła jakaś zmiana. Gdy lekarz mnie badał, w myślach robiłem to wraz z nim. Zupełnie tak, jakbym

to ja był doktorem – niemal wyczuwałem ostre krawędzie prostaty koniuszkami moich własnych palców. Przygotowywałem się na złe wieści.

„Prostata jest w porządku” – powiedział.

Poczułem taką ulgę, że prawie się rozpłakałem. „Uważam jednak, że powinieneś zrobić sobie TURP” – dodał.

TURP to przezcewkowa elektroresekcja gruczołu krokowego, która polega na wycięciu jego powiększonej części w celu zmniejszenia ucisku na pęcherz. Powinienem był przejść tę operację lata wcześniej, ale nigdy nie brałem tego pod uwagę. Poddanie się TURP oznaczało skonfrontowanie się z wiedzą o tym, czy problemy z moją prostatą mogą mieć podłoże onkologiczne. Jako że poczułem się nieco spokojniejszy w tej kwestii, uznałem, że mogę poddać się badaniom w tym kierunku.

Przeszedłem zabieg i poczułem się znacznie lepiej niż kiedykolwiek w ostatnich latach. Lęk przed nowotworem, który tak mnie dręczył, osłabł. Potraktowałem tę historię jako ostrzeżenie. Postanowiłem, że nie będę więcej ignorował swoich kłopotów zdrowotnych. Nie tylko znalazłem sobie lekarza internistę. Znalazłem kogoś, kto nie czuł się onieśmielony moją osobą. Z jego pomocą zacząłem odhaczanie drobnych spraw, które przez lata były przeze mnie zaniedbywane. Kiedy dwa lata później ponownie zaczęła mi doskwierać prostata, sądziłem, że przyczyną jest tkanka bliznowata będąca wynikiem zabiegu TURP. Żadna sprawa. W trakcie kolejnej (corocznej) wizyty u mojego urologa dowiedziałem się, że powinienem przejść kolejny niewielki zabieg przycięcia prostaty. Poszedłem do lekarza rodzinnego na badania kontrolne i aby wykonać przed operacją morfologię. Ten, bez mojej wiedzy, zlecił również test PSA. Dał on wynik 10,8. To dużo.

Byłem, rzecz jasna, w szoku. Chirurg miał w związku z tym podwójne zadanie – usunąć tkankę bliznowatą oraz wykonać biopsję. W ciągu kilku dni otrzymałem wyniki. To był rak. Od tej pory mój stan zaczął się pogarszać. Zadzwonił do mnie urolog. „Vince, twój wynik Gleasona wynosi *dzieeee-ęć*” – powiedział, mamrocząc niezrozumiale. Nie był w stanie wymówić tej cyfry dokładnie, ponieważ rozumiał znaczenie tego, co mówił. To nie był nowotwór, który rozrastał się powoli, tak leniwie, że nie zdążyłby mnie zabić, zanim zmarłbym ze starości. Podobnie jak w przypadku Lee, był to ciężki przypadek.

Moglibyście pomyśleć, że z racji tego, kim byłem i czym się zajmowałem, będę dokładnie wiedział, co robić i do kogo się udać. Że ta diagnoza nie wytrąci mnie z równowagi, a już na pewno nie wpędzi mnie w stan otępienia. Było jednak odwrotnie.

Przez niemal tydzień żyłem jak w półśnie. Przez moją głowę nieustannie przewijały się różne scenariusze, prowadzące w prosty sposób do śmierci. Znałem je świetnie. Nieraz widziałem, jak się realizowały. Byłem świadkiem tego, co działo się z Lee. Choroba jest klątwą lekarza. Podwójną, jeśli zapada na schorzenie ze swojej działki. Zawsze walczyłem o swych pacjentów i nie szczędziłem sił w poszukiwaniu tego, co mogło im pomóc. Jednak trudno mi było walczyć we własnej sprawie. Nie chciałem przeglądać literatury. Wiedziałem, co tam wyczytam.

Zacząłem też martwić się tym, że wieść o mojej chorobie szybko się rozniesie. Musiałem wycofać się z zobowiązań dotyczących dorocznych spotkań Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej. Nigdy wcześniej ich nie opuszczałem. Uznałem więc, że moja nieobecność zostanie natychmiast zauważona. Obawiałem się plotek. Przez lata sprawiałem wrażenie człowieka niezniszczalnego. Nie chciałem okazywać słabości. Wiedziałem jednakże, że wieści w końcu się rozejdą, i to mnie bolało.

Po tygodniu uprzytomniłem sobie jedną rzecz. Czekało mnie wszystko to, co spotkało Lee, w tym spotkania z lekarzami niewolniczo trzymającymi się reguł [żeby zwalczyć raka]. Choć w okresie mojej pracy wielu ludziom pomagałem pokonywać rozmaite instytucjonalne przeszkody, nie sądziłem, że będę potrafił robić to we własnej sprawie. Nie mogłem i nie chciałem być swoim własnym adwokatem. Ale kto mógłby nim być? Zamartwiałem się z tego powodu już wcześniej, jeszcze gdy pracowałem jako onkolog. Zawsze wiedziałem, że jeśli zachoruję na raka, będę potrzebował kogoś w rodzaju Jaya Freireicha, kto mógłby się mną zaopiekować. Kogoś, kto będzie gotów przejść ze mną tysiąc kroków więcej. Ale Jay nie mógł mi pomóc. To nie była jego działka, zresztą i tak już nie przyjmował pacjentów.

Dodatkowym problemem było to, że – choć nie jestem sławnym na cały kraj celebrytą – jestem w środowisku onkologicznym osobą rozpoznawalną. Czułem się przez to źle. Nie tylko dlatego, że rozumiałem, iż znajduję się na świeczniku, lecz również z tego powodu, iż znani ludzie zwykle

otrzymują najgorszą opiekę zdrowotną. Dla wygody celebrytów lekarze często idą na skróty i wówczas coś ważnego zostaje przeoczone. Pamiętajmy o tym, co stało się z Joan Rivers[3]. Pominięto w jej przypadku zwykłe środki ostrożności, bo chciano zaoszczędzić jej konieczności położenia się do szpitala. Zapłaciła za to najwyższą cenę. Jestem przekonany, że ja również potrafiłbym namówić lekarza na nieostrożne działanie.

W końcu doznałem olśnienia. Człowiekiem, którego szukałem, był Steve Rosenberg, szef chirurgii w Narodowym Instytucie Raka. Nie specjalizował się w raku prostaty, ale był znakomitym klinicystą o bystrym umyśle badacza. Wiedziałem, że z oddaniem opiekuje się swymi pacjentami. Steve był moim przyjacielem, odkąd trafiłem do NCI. Był nie tylko znakomitym chirurgiem. Z mrówczą pracowitością prowadził pionierskie badania nad immunoterapią raka, dzięki której obecnie możemy skutecznie leczyć pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, a także nad innowacyjną, wielce obiecującą terapią leczenia nowotworów w zaawansowanym stadium z wykorzystaniem genetycznie zmodyfikowanych limfocytów T.

Przez wiele lat wspólnie ze Steve’em redagowaliśmy podręcznik do onkologii. Spędzaliśmy ze sobą mnóstwo czasu. Był tego rodzaju lekarzem, który będzie walczył dla swojego pacjenta i próbował wszelkich środków, by go wyleczyć. Widziałem kiedyś, jak w powiewającym kitlu wparował na spotkanie komisji bioetycznej (kontrolującej i opiniującej badania kliniczne) i z ogniem w oczach domagał się zatwierdzenia poprawek protokołów badawczych – na co tego typu ciała zwykle nie chcą wydawać zgody. Zwykle dostawał w takich sytuacjach to, czego chciał. Każdy życzyłby sobie takiego doktora. Był to właśnie tego rodzaju lekarz, jakiego chciałem mieć w tym czasie przy sobie.

Wysłałem mu e-maila. Odpowiedział natychmiast i poprosił o szczegóły. Nie było wątpliwości, że mój przypadek jest trudny. Mój gruczoł krokowy był ponadprzeciętnie duży; zarówno PSA, jak i wynik w skali Gleasona były wysokie. Zachodziło niebezpieczeństwo, że rak dokonał już przerzutu. Standardowym leczeniem w takiej sytuacji były naświetlania oraz terapia hormonalna. Obaj wiedzieliśmy, że w moim przypadku niewiele mi to pomoże. Przeszedłem już tomografię komputerową oraz rezonans magnetyczny. Oba badania potwierdziły mocno powiększony gruczoł, ale

na szczęście nie było dowodów na to, że nowotwór rozprzestrzenił się na inne organy.

Steve chwycił za telefon i zaczął obdzwaniać chirurgów w całym kraju. Szczegółowo opisywał mój stan zdrowia, ale nie chciał podawać mojego nazwiska, by uniknąć sytuacji, w której ktoś robiłby wyjątek dla byłego dyrektora NCI. Bilans rozmów był ponury. Jeden z najlepszych chirurgów w kraju powiedział Steve'owi, że gdyby to on się mną zajmował, skierowałby mnie na naświetlania. Nawet jeśli wciąż nie miałem przerzutów. Jego zdaniem prostata była zbyt duża, by operacja mogła być skuteczna. Mój chirurg z Yale także nie chciał podjąć się wykonania zabiegu ze względu na rozmiar chorego gruczołu. Zasugerował, abym udał się na wizytę do radioterapeuty z Yale, który specjalizował się w leczeniu tego typu nowotworów. Tak zrobiłem. Była to jedna z najbardziej przygnębiających godzin w moim życiu. Lekarz okazał się bardzo brutalny. Pewnie dużo bardziej, niż byłby w kontakcie z innym pacjentem. Powiedział mi, że wprawdzie mógłby poddać mnie naświetlaniu, ale z racji rozmiaru gruczołu skutki mogłyby okazać się straszliwe. Promienie nie tylko nie zniszczyłyby guza, ale byłyby fatalne dla mojego układu moczowego. Ewentualne konsekwencje opisał niezwykle szczegółowo, raz po raz podkreślając beznadziejność mojego przypadku. Następnie kazał swemu personelowi dokładnie mnie przebadać. Wstałem jednak i wyszedłem. Jako że chirurdzy nie byli chętni do operowania mnie, a radioterapeuci nie rekomendowali naświetlań, pozostała mi terapia hormonalna. W moim przypadku oznaczało to prostą drogę do śmierci.

Po wielu konsultacjach Steve uznał, że powinienem umówić się na wizytę do Petera Scardino, chirurga z Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Miałem więc dodatkowy problem. Choć zdiagnozowano mnie w Yale, chciałem jednak skorzystać z rady Steve'a i poddać się operacji w MSKCC, a nie w moim miejscu pracy. W Yale pracował świetny chirurg. Dziesięć lat wcześniej sam pomagałem zrekrutować go do ośrodka. Ale on także nie palił się do tej operacji, a w Yale brakowało urologów, którzy mogliby go ewentualnie wesprzeć. Leczenie najpoważniejszych przypadków raka to wysiłek zespołowy. Aby dobrze zaplanować cały rok leczenia pacjenta, powinno się na samym początku uwzględnić wiedzę pochodzącą z możliwie wielu specjalizacji medycznych. Po moich doświadczeniach z naszym radioterapeutą, który w bezceremonialny sposób

ocenił moje szanse (prawdopodobnie na sposób, w jaki to zrobił, wpłynęło to, kim byłem), nie chciałem, by brał udział w leczeniu mnie. A w Yale nie było wówczas onkologa, który specjalizowałby się w raku prostaty. Na MSKCC było natomiast pełno specjalistów w tej dziedzinie. Pracował tam m.in. mój dobry, wieloletni przyjaciel Zvi Fuks, który kierował oddziałem radioterapii. Był też onkolog Howard Scher, jeden z najlepszych specjalistów od raka prostaty. I stał za nimi doskonały zespół lekarzy. Odbyłem szczerą rozmowę z moim urologiem z Yale. Dobrze nam się rozmawiało; narzekał na trudności, jakie napotykał, chcąc stworzyć w ośrodku zespół. Powiedział mi też, że powinienem spróbować z MSKCC ze względu na ochronę prywatności. Choć wiem, że zrobiłby wszystko, by utrzymać szczegóły dotyczące mojego stanu zdrowia w tajemnicy, jasne było, że wieści błyskawicznie rozejdą się po całym szpitalu.

Ostatecznie wraz ze Stevem ustaliliśmy, że MSKCC będzie dla mnie najlepszym wyborem. Jego zdaniem to ten ośrodek dysponował najlepszym w kraju zespołem onkologów specjalizujących się w leczeniu raka gruczołu krokowego. Scardino był niezwykle sprawnym manualnie chirurgiem. Wszyscy, z którymi rozmawiał Steve, bardzo go polecali. Wykonywał operacje jedynie metodą otwartą, bez narzędzi laparoskopowych i robotów. Inni pracownicy tego oddziału wykorzystywali do zabiegów robota da Vinci. Rozmiary mojej prostaty wykluczały jednak możliwość użycia go. Scardino zgodził się mnie przyjąć. Zadzwoniłem do mojego przyjaciela Zviego Fuksa, by wykonał przedtem wszelkie konieczne badania. W Sloan Kettering nie akceptowało się wyników badań przeprowadzonych w innych ośrodkach medycznych, w szczególności dotyczyło to badań obrazowych. Jakość urządzeń bardzo szybko się zmieniała. Musiałem więc ponownie przejść rezonans magnetyczny. Urządzenie do skanowania, którym dysponował Sloan Kettering, było znacznie bardziej nowoczesne od tego, które mieliśmy w Yale; ich magnes był potężniejszy, wyniki ujawniały więc więcej detali. Wykorzystywano także cewkę doodbytniczą, dzięki której wyniki były jeszcze bardziej dokładne. Przyrząd dał sygnał – czy też wskazał swoiste „gorące miejsce” – w okolicy miednicznych węzłów chłonnych oraz przypuszczalnie w pobliskiej kości. Wyglądało na to, że rak jednak dokonał przerzutu. Fakt ten przeraził mnie, a ponadto postawił pod znakiem zapytania nasze plany. Większość specjalistów nie zdecydowałaby się operować pacjenta w takim stanie; wydawało się, że rak zaatakował

zarówno węzły, jak i kości miedniczne. A to oznaczało, że nie ma dla mnie szans.

Badanie obrazowe w Sloan Kettering przeprowadzone zostało z użyciem eksperymentalnego urządzenia, więc istniała jeszcze szansa, że wyniki były obciążone błędem. Wróciłem jednak do domu. Ponownie spotkałem się z chirurgiem w Yale. Zasugerował, abyśmy spróbowali wykonać biopsję igłową „gorących" obszarów, by stwierdzić, czy rzeczywiście węzły chłonne są zajęte. Gdyby biopsja dała wynik negatywny, moglibyśmy spróbować operacji. Wyjaśnił, że biopsja jest tego warunkiem – w innym przypadku nie zrobi mi zabiegu.

Nie miałem specjalnej ochoty na to, by ktoś majstrował igłą w mojej miednicy. Martwiła mnie też jego niechęć do przeprowadzenia operacji. Ponownie zadzwoniłem do Steve'a. „Vince, idź do Petera Scardino" – powiedział. „Przeprowadzić tę operację powinien chirurg wojownik. Niepotrzebny ci bojaźliwy obrońca". Miał rację.

Postawiłem Scardino w trudnym położeniu. Jeśli wynik rezonansu był prawdziwy, Scardino skrytykowano by za agresywność zastosowanej terapii. W szczególności, gdyby wskutek operacji coś mi się stało. Gdyby jednak mnie nie zoperował, a wyniki badań obrazowych okazałyby się jednak fałszywe, oznaczałoby to, że straciłem swoją największą szansę na wyleczenie.

Zvi zgodził się, że radioterapia nie będzie skuteczna. Scardino natomiast postanowił, że stawi czoła ewentualnej krytyce, jaka mogłaby spaść na niego, choćby ze strony komisji ds. etyki MSKCC, i – ignorując wyniki rezonansu – zoperuje mnie. Innymi słowy, postanowił przejść ze mną dodatkowych tysiąc kroków. Zabieg ten zmieniał moją sytuację w sposób następujący: zamiast żadnych szans na przeżycie zyskiwałem 50 proc. szans. Niemała różnica. I moja jedyna nadzieja.

19 maja 2009 roku wszedłem do budynku MSKCC, zdjąłem zegarek oraz obrączkę i włożyłem koszulę chirurgiczną. Gdy dochodziłem do siebie w pokoju wybudzeń, patolog Scardino obserwował zamrożone skrawki tkanki na obecność raka. Przy pierwszym zbadaniu węzły chłonne wyglądały na czyste. Musiałem odczekać tydzień na ostateczną ocenę.

Spędziłem w szpitalu sześć dni. 26 maja wróciłem do domu, dochodziłem do siebie i oczekiwałem na końcowe wyniki patologii, które miały wykazać, czy doszło do metastazy.

Sparaliżowany strachem, pogrążyłem się w lekturze kryminałów. Pochłonąłem ich nieprzyzwoitą liczbę; był to najlepszy sposób, jaki znałem, na odsunięcie od siebie zmartwień. Za każdym razem, gdy niepokój dawał o sobie znać, gdy budziłem się w środku nocy, brałem do ręki książkę, aby zagłuszyć obawy i poczucie niepewności. Peter zadzwonił po tygodniu od operacji: „Vince, mam bardzo dobre wieści. Wszystkie węzły chłonne są czyste". Rezonans magnetyczny prawdopodobnie odebrał sygnał od reaktywnego węzła chłonnego – konsekwencji mojego wcześniejszego zabiegu (TURP). Węzły chłonne czasem się powiększają, gdy wokół nich toczy się stan zapalny. „Wyniki rezonansu nie wykazują też sygnału z kości" – powiedział. Wyglądało na to, że urządzenie, za pomocą którego zrobiono mi badania w MSKCC, było nazbyt wrażliwe; uznało szumy za sygnał.

Doznałem niesamowitej ulgi i zacząłem coś mówić, ale mi przerwał. „Poczekaj. Mam więcej dobrych wieści. Wynik Gleasona, po zbadaniu całego guza prostaty, wynosi teraz 7, a nie 9". Był, rzecz jasna, bardzo zadowolony, że przeprowadził zabieg. Zwrócił uwagę, że dość często po zbadaniu przez patologa całej tkanki, rewiduje się wynik na skali Gleasona. To zmieniało całą postać rzeczy. Miałem sporą szansę na wyzdrowienie.

Sześć tygodni później poszedłem na swoje pierwsze pooperacyjne PSA. Jeśli usunięto całego guza, w prostacie nie było już tkanki, która mogłaby produkować PSA. Po sześciu tygodniach jego poziom powinien być niewykrywalny. Byłem bardzo ciekaw wyniku. Gdyby wykryto PSA, znaczyłoby to, że operacja nie załatwiła sprawy, że w moim organizmie nadal czai się nowotwór. Musielibyśmy skorzystać z innego rodzaju leczenia. To znaczyłoby również, że moje szanse na wyzdrowienie maleją. W ciągu tych sześciu tygodni pochłonąłem wiele kolejnych kryminałów.

W końcu Scardino wysłał mi e-maila. „Vince, zostawiłem wiadomość na twojej komórce, że nie wykryto u ciebie PSA. To świetna wieść. Podważa ona wyniki rezonansu magnetycznego, który wykazał zmiany w kościach. Jest 50 procent szans na to, że rak nie powróci w ciągu następnych 5 lat".

Mniej więcej w okresie, gdy przechodziłem operację, opublikowano obszerny artykuł, którego autorzy zasugerowali, że radioterapia pooperacyjna mogłaby istotnie poprawić moje szanse na uwolnienie się od choroby. Rozważaliśmy to nawet, ale – jak to często się zdarza lekarzom – dostałem wszystkich możliwych powikłań pooperacyjnych. Otworzyła mi

się rana i musiałem codziennie być opatrywany. Miałem zakrzepicę żył głębokich i musiałem przyjmować leki przeciwzakrzepowe. Doznałem trzepotania przedsionków, zaburzenia pracy serca, którego zneutralizowanie wymaga zastosowania kardiowersji elektrycznej. Opcję poddania mnie radioterapii pooperacyjnej odłożyliśmy na bok.

Niemniej jednak miałem szanse. Co kwartał sprawdzałem poziom PSA. Co kwartał wyniki nie wykazywały obecności antygenu. Aż do 15 marca 2011 roku. Tego dnia Scardino nie wysłał do mnie e-maila. Zamarłem. Podejrzewałem, że stało się coś złego. I faktycznie, zadzwonił do mnie następnego dnia z informacją, że najnowszy test wykazał wzrost stężenia PSA w mojej krwi. Dla pewności nakazał powtórzyć badanie, stąd zwłoka w kontakcie. Powiedział mi, że chciałby wykonać test jeszcze raz, po miesiącu, aby sprawdzić, jaki jest trend. Zalecił też, abym przeszedł radioterapię pooperacyjną – naświetlił lokalizację raka oraz okoliczne węzły chłonne.

Lato 2011 roku spędziłem w Nowym Jorku. Chodziłem do Sloan Kettering na naświetlania przez pięć dni w tygodniu. Jak na ironię, poddawano mnie tym zabiegom w tym instytucie, który zbudowaliśmy, gdy byłem w MSKCC lekarzem naczelnym. Teraz korzystałem z niego jako pacjent. Na weekendy wracałem do Connecticut i cieszyłem się z wolnego czasu, choć kpiłem z harmonogramu kuracji. Zawsze dokuczałem radioterapeutom, że rozpisywanie harmonogramu na pięć dni w tygodniu ma im po prostu zapewnić wolne soboty i niedziele. Komórki rakowe rosną przez siedem dni w tygodniu.

Od tamtej pory jestem zdrów, choć wciąż regularnie sprawdzam swoje PSA (jest zerowe). Podobnie jak wiele osób w mojej sytuacji, przed każdym testem odczuwam lęk.

Mam sporo szczęścia. Zawsze powtarzałem, że podstawową strategią onkologa powinno być utrzymywanie pacjentów przy życiu tak długo, aż pojawi się nowa, obiecująca terapia. Moi pacjenci cierpiący na białaczkę żyją do dziś, ponieważ dożyli opracowania winkrystyny oraz opracowania programu VAMP. Chorzy na chłoniaka Hodgkina żyją, ponieważ dożyli opracowania MOPP.

Kiedy zostałem zdiagnozowany, terapia hormonalna stanowiła właściwie jedyną możliwość leczenia, poza naświetlaniem oraz operacją chirurgiczną. Istniał jeden lek, docetaksel, zatwierdzony jeszcze w 2004 roku. Gdy doszło

u mnie do nawrotu biochemicznego, rozważaliśmy wykorzystanie go. Mając na względzie fakt, że jest to ostatnia dostępna nam „broń”, postanowiliśmy jednak, że odłożymy ją na później. Sięgniemy po nią dopiero, gdy będziemy mieć pewność, że musimy jej użyć. Jak już pisałem, rak przyzwyczaja się do leku i uczy się uchodzić jego działaniu.

W 2010 roku pojawił się abirateron a także kabazytaksel – pierwsza szczepionka przeciwko rakowi. Opracowano także leki hamujące przerzuty do kości. Jest jeszcze enzulatamid, którego historia jest ciekawa, ponieważ pobrzmiewa w niej echo początków onkologii.

Aby ją pokrótce opisać, muszę cofnąć się do czasów, gdy opracowano Gleevec, specyfik wykorzystywany w jednolekowej terapii dla pewnego rodzaju białaczki u dorosłych: przewlekłej białaczki szpikowej, czyli CML, od tamtej pory uleczalnej w jedynie co czwartym przypadku (dzięki przeszczepom szpiku kostnego od odpowiednich dawców). Jak pewnie pamiętacie, jest to terapia celowana, wykorzystująca lek nowej generacji przeciwko mutacji genetycznej, który prowadzi do fuzji genu *Abl1* z genem *BCR*, co aktywuje produkcję enzymu odpowiedzialnego za niepohamowany rozrost komórek białaczki. Większość nowotworów jest wynikiem wielu występujących jednocześnie błędów genetycznych. CML to pod tym względem choroba nietypowa. Jest dość prostym rakiem. Nie trzeba wiele, by się ujawnił. Ale też nie trzeba obierać wielu celów jednocześnie, by zwalczyć tę chorobę. Gleevec jest inhibitorem kinazy blokującym gen fuzyjny *BCR/Abl*.

Początkowo działał niemalże cudownie. Jednak pierwsi wyleczeni pacjenci zaczęli doznawać nawrotów. Białaczka nie była już warunkowana działaniem genu *BCR*. Odkryto, że pojawiała się kolejna mutacja. Ta obserwacja doprowadziła do opracowania leków drugiej generacji, które oddziałują na geny.

Charles Sawyers, lekarz i naukowiec z MSKCC, jest przedstawicielem nowego pokolenia onkologów, dla którego wiedza o teorii komórkowej raka była czymś powszechnym. Doktorat pisał w grupie naukowców, którzy badali genetyczne podłoże CML i brał udział w pracach nad Gleevekiem.

Gdy Gleevec odnosił sukcesy, Sawyers zaczął szukać innych typów nowotworów, wobec których można by było zastosować podobny paradygmat. Pomyślał o raku prostaty.

Hormonalna terapia antyandrogenowa, której podstawą są leki blokujące produkcję testosteronu, od dawna była pierwszym wyborem w leczeniu raka prostaty. Jak wspomniałem, testosteron pobudza dzielenie się komórek rakowych. Te są od niego uzależnione. Na dłuższą metę terapia okazuje się jednak mało skuteczna, ponieważ komórki rakowe prawdopodobnie uczą się rosnąć bez testosteronu. W pewnym momencie choroba wchodzi w stadium znane jako nowotwór oporny na kastrację hormonalną.

Sądzono, że dzieje się tak dlatego, iż lek przestaje oddziaływać na receptory androgenowe, bo choroba zaczyna wykorzystywać inny wzorzec sygnałowania. Sawyers myślał jednak inaczej. Co, jeśli receptory dawały sobie radę z mniejszą ilością hormonów?

By sprawdzić swoją hipotezę, Sawyers opracował zwierzęcy model doświadczalny. Szybko zdał sobie sprawę, że historia się powtarza. Zachodziło dokładnie to samo zjawisko, co w przypadku Gleeveku. Oporność wobec terapii hormonalnej w istocie wynikała z przywrócenia działania receptorów androgenowych. Wciąż zdawały się odpowiadać na androgeny, które – w niewielkiej ilości – pozostawały w organizmie, choć większość z nich była blokowana przez terapię.

Jednak droga do sukcesu była daleka. Sawyers musiał najpierw przekonać swych współpracowników, aby zajęli się badaniem raka prostaty i receptorów hormonalnych. Następnie musiał opublikować artykuł uwzględniający wyniki swych badań. Zajęło mu to osiemnaście miesięcy. Jak wspominał, wiele redakcji czasopism naukowych wątpiło w wyniki jego badań. Przeczyły one temu, co większość naukowców myślała o rozwoju raka prostaty opornego na kastrację hormonalną, czyli takiego, który uodpornił się na brak testosteronu. A hormony były uważane za przestarzałe środki.

Sawyers nie dawał jednak za wygraną i w końcu odniósł sukces. Umożliwiły mu to jego doświadczenia z Gleevekiem. Później zaczął interesować się nową generacją inhibitorów szlaku sygnałowego zależnego od androgenów. Pierwszym był abirateron, lek jeszcze bardziej obniżający poziom androgenów. Dostęp do tego właśnie medykamentu uniemożliwiły Lee przepisy Agencji ds. Żywności i Leków. Obecnie istnieje też enzalutamid, pierwszy medykament z nowej rodziny leków, które nieodwracalnie blokują sam receptor androgenów, co uniemożliwia androgenom pobudzanie procesu dzielenia się komórek. Te nowe leki – a

pojawią się kolejne – już zrewolucjonizowały metody leczenia zaawansowanego raka prostaty. Nagle, w dziedzinie, w której przez dziesięciolecia nic się nie działo, pojawiały się nowe terapie, które przynoszą znacznie lepsze efekty niż wszystkie dotychczasowe.

To oczywiście uproszczona historia, ale wnioski z niej są jasne. Jeśli jeszcze nie dosłyszeliście echa pesymizmu, który towarzyszył opracowywaniu terapii VAMP i MOPP, oraz nie uświadomiliście sobie skali trudności, z jakimi Bernie Fischer stykał się, próbując opublikować artykuł porównujący lumpektomię z mastektomią, spróbujcie skupić się nad tym ponownie.

Konkluzja brzmi: przeżyłem dlatego, że moi lekarze w odważny sposób korzystali z narzędzi, jakimi dysponuje medycyna – w istocie najstarszymi z całego naszego instrumentarium. To z kolei pozwoli mi skorzystać z najnowszych terapii, jeśli zajdzie w przyszłości taka potrzeba. Na moje szczęście, mamy dziś cały arsenał leków do walki z chorobą, z którą do niedawna walczyliśmy za pomocą bardzo niewielu środków. A będzie ich jeszcze więcej. Miejmy nadzieję, że kolejne odkrycia nie utkną gdzieś w trybach naszego systemu. Wojna z rakiem opłaciła się. Z mojej osobistej perspektywy, siedemdziesięciodziewięcioletniego człowieka, oznacza to, że mój bardzo agresywny rak prostaty, zdiagnozowany ponad siedem lat temu, w najgorszym razie stanie się chorobą przewlekłą, nie zaś śmiertelną.

Wielu ludzi mogło i powinno znaleźć się w tak szczęśliwym jak ja położeniu. Na przykład Lee. Gdybym był w stanie utrzymać go przy życiu nieco dłużej, może mógłby skorzystać z abirateronu. Gdyby abirateron utrzymał go przy życiu jeszcze trochę, mógłby być leczony enzalutamidem oraz nowszą wersji inhibitora CTLA4, czyli inhibitora immunologicznych punktów kontrolnych obecnie zatwierdzonego już do leczenia czerniaka. Był blisko. Gdyby dano mu szansę dokończenia chemioterapii, mogło tak być.

Każdy powinien otrzymać taką opiekę, jaką zapewnił mi mój lekarz. Gdyby tak było, więcej ludzi miałoby szansę wyzdrowieć. Możemy wyleczyć więcej ludzi. Śmierć na raka jest nieunikniona. To nie jest kwestia pytania: czy?, lecz: kiedy? Odpowiedzią na to pytanie są działania, które podejmiemy w następnej kolejności. Czy chcemy pokonać raka teraz, czy odłożyć to na później? Wielu godzi się na to drugie. Niedawno, w trakcie

kolacji na cześć nowego komisarza Agencji ds. Żywności i Leków, siedziałem obok wybitnego badacza klinicysty pracującego nad nowymi obiecującymi lekami, dopiero udostępnionymi chorym na zaawansowanego czerniaka. Po raz pierwszy w długim okresie mojej kariery zawodowej obserwujemy remisje, które najprawdopodobniej oznaczają wyleczenie tej groźnej choroby. Zapytałem mego towarzysza, jak na jego pracę wpływają przepisy tworzone przez FDA oraz Narodowy Instytut Raka. Odpowiedział: „Vince, gdyby zostawili mnie w spokoju, wyleczyłbym znacznie więcej pacjentów".

Byłem zdumiony. „Naprawdę?" – spytałem. „Naprawdę" – odpowiedział.

Następnie machnął ręką, jak gdyby chciał zakończyć temat. „Za pięć lat tak się zresztą stanie".

My, lekarze walczący z rakiem, pogodziliśmy się już w tymi opóźnieniami [pomiędzy odkryciem leku a zatwierdzeniem go dla konkretnych terapii]. Ale czy słusznie? Pacjenci, którzy walczą o życie i potrzebują nowych terapii już teraz, mają na ten temat inne zdanie. Oni nie mają czasu na to, by czekać.

Przeszkodą w walce z rakiem nie jest dziś stan naszej wiedzy, ale obowiązujące nas przepisy.

Ja nie godzę się na odkładanie spraw na później.

W 1971 roku, kiedy uchwalono National Cancer Act, wbrew temu, co wydawało się Mary Lasker, nie osiągnęliśmy jeszcze punktu przełomowego. Ta asumpcja była zresztą jednym z niewielu jej błędów. Tamte czasy okazały się równie dobre, co jakiekolwiek inne, do rozpoczęcia wspólnych wysiłków na rzecz pokonania raka. Środki, jakie alokowano na tę wojnę, pozwoliły nam w końcu osiągnąć ów punkt przełomowy. Stało się to niewątpliwie szybciej, niż gdybyśmy nie mieli ich do dyspozycji. Prawda jest taka, że wojna z rakiem była jedną z najbardziej udanych inwestycji państwa w historii. Ustawa jednak już się zdezaktualizowała, potrzebujemy nowego prawa i nowych rozwiązań. Możemy i powinniśmy je stworzyć.

Nowa ustawa powinna wzywać do stworzenia nowego urzędu – „caratu" onkologii, sprawującego nadzór nad budżetem wszystkich państwowych ośrodków realizujących program walki z rakiem, z siedzibą w Executive Office Building położonym obok Białego Domu. Pierwsza ustawa „rakowa" nazwała wojnę z rakiem Narodowym Programem Raka. Poza

tym, że byłem dyrektorem Narodowego Instytutu Raka, zostałem też mianowany dyrektorem Narodowego Programu Raka. Według wizji autorów ustawy program miał rozrosnąć się poza sam Instytut. Mieli rację. Dzisiaj działania w tej dziedzinie podejmuje nie tylko sektor prywatny. Setki milionów dolarów na badania z rakiem trafiają do Departamentu Obrony, Ośrodków Zwalczania Chorób [Centers for Disease Control] i innych urzędów państwowych. Nikt nie koordynuje prac tych ośrodków. Nie wie lewica, co czyni prawica. „Carat" nakreśliłby priorytety w walce z rakiem i zarządzał tym programem.

Program rozwoju centrów onkologicznych NCI powinien działać tak, jak to planowano na początku. Gdy uchwalono ustawę, istniały jedynie trzy takie ośrodki, więc ustawodawcy musieli patrzeć w przyszłość. Ich zamysłem było stworzenie szerokiej sieci wielodyscyplinarnych centrów onkologii, gęsto rozsianych na całym obszarze kraju. Tak, by każdy pacjent chory na raka mógł dotrzeć do pobliskiego ośrodka rakowego, gdy będzie potrzebował specjalistycznej opieki.

Te centra miały być jednocześnie instytucjami nastawionymi na prowadzenie badań, których wyniki przełożą się na praktykę lekarską. Miały być wolnymi, niezależnymi instytucjami.

Ośrodki te dziś są obarczone nadmiernymi regulacjami, jakimi krępuje je tak NCI, jak i FDA. Prace nad terapiami kombinacyjnymi skierowanymi przeciwko wyróżnikom raka? Nie ma szans.

FDA oraz NCI powinny pozostawić ośrodkom onkologicznym pełną swobodę decydowania o wczesnych próbach klinicznych (faza pierwsza oraz faza druga). Nowoczesne podejście do prowadzenia badań klinicznych wymaga elastyczności oraz możliwości zmieniania protokołu w trakcie badania. Każdy ośrodek zasługuje na swój odpowiednik „Towarzystwa Bełkotliwych Czubków". Zwłaszcza że te centra dysponują znacznie lepszym kapitałem ludzkim, niż NCI i FDA razem wzięte. Dziś ogon macha psem. W konsekwencji pozbawiamy chorych na raka tego, czego oni oraz ich rodziny potrzebują najbardziej. Szansy. Tracimy zbyt wielu ludzi, których mogliby żyć.

Należy też przyjrzeć się sposobowi finansowania centrów onkologicznych. Obecnie obowiązujący mechanizm jest przestarzały. Stworzono go 40 lat temu i od tamtej pory nie zmieniono. Dyrektorzy centrów powinni mieć realną władzę nad wszystkimi finansowanymi przez

NCI programami, które są realizowane w ich instytucjach, aby mogli tworzyć programy badawcze z prawdziwego zdarzenia.

To, co opisałem w mojej książce, nie będzie zaskakujące dla ludzi, którzy brali czynny udział w wojnie z rakiem. Wiele spraw, które opisałem, stanowi tajemnicę poliszynela w środowisku lekarzy i menedżerów służby zdrowia. Wolą oni ich nie nagłaśniać z różnych powodów: nie chcą, by opinia publiczna miała ich świadomość, albo sądzą, że sprawy te nikogo nie zainteresują, bo są zbyt złożone. Boją się też, że mówienie o nieprawidłowościach wprost odbije się negatywnie na ich karierach. W moim przekonaniu skutkuje to w najlepszym razie wprowadzaniem w błąd, a w najgorszym – bombardowaniem opinii publicznej zupełnie sprzecznymi informacjami: albo o postępach w wojnie z rakiem, albo o „porażce" w wojnie z rakiem. Prawda jest znacznie bardziej złożona. I przynosi nadzieję.

W 1998 roku spotkałem się z Johnem Seffrinem, prezesem Amerykańskiego Towarzystwa Onkologicznego, oraz z jego zastępcą, moim byłym podopiecznym, dr. Harmonem Eyre'em, aby omówić powołanie do życia nowej organizacji, która miała utorować wojnę z rakiem. Plan polegał na tym, by zaproponować George'owi H.W. Bushowi, którego córka zmarła na raka, nadzór nad organizacją zwaną National Dialogue on Cancer (pol. Narodowy Dialog o Raku). Miała ona doprowadzić do tego, by wszyscy interesariusze zaczęli mówić jednym głosem o reaktywacji ustawy nowotworowej. Bush się zgodził. Aby wciągnąć do współpracy również drugą partię, poprosił senator Diannę Feinstein, by została jego zastępczynią.

W 1999 roku na pierwszym spotkaniu organizacji, które odbyło się w Waszyngtonie, zjawiło się około stu osób reprezentujących wszystkie grupy interesów. Ówczesny dyrektor NCI, Rick Klausner, który siedział obok mnie, przez większość czasu szeptał mi jednak do ucha, że to straszna strata czasu.

Senator Feinstein poprosiła mnie, bym wspólnie z Johnem Seffrinem przewodniczył nowej komisji. John został nadto poproszony o napisanie nowej ustawy „rakowej" na miarę nowego tysiąclecia.

W dyskusjach dominowały głosy różnych grup interesu. Każda z nich skupiała się na chronieniu swoich organizacji. W końcu komisja zaproponowała nową, rozszerzoną strukturę organizacyjną National Dialogue on Cancer, która miała umożliwić lepszą koordynację działań

narodu w wojnie z rakiem. Opór wobec tej propozycji był bardzo gwałtowny, szczególnie ze strony NCI, który w wyniku zmian przestałby wieść prymat. Pełną propozycję [nowej ustawy] przedstawiono ówczesnemu prezydentowi George'owi W. Bushowi 10 września 2001 roku. Dzień później terroryści samolotami wbili się w World Trade Center oraz w Pentagon. Prezydent, a także cały kraj, zaangażowali się w zupełnie inną wojnę. W późniejszym okresie pracami nad nową ustawą „rakową" zajęła się senacka komisja kierowana przez senatora Teda Kennedy'ego. Pracę nad nią ponownie zdominowały grupy lobbingowe dbające o własne interesy. Ostatni szkic ustawy, który czytałem, wyglądał jak łatanina starych, przebrzmiałych programów.

Mimo to wojna z rakiem posuwa się naprzód, choć w sposób bardziej niezdarny, niż powinna. Wciąż odbieram e-maile i telefony od pacjentów, którzy widzieli moje nazwisko w Internecie, w artykule naukowym lub prasie, i proszą mnie o pomoc. Często mogę jej udzielić, ale często też natrafiam na przeszkody, których nie powinienem napotykać.

Oprócz próśb o pomoc otrzymuję również e-maile, listy i telefony od ludzi, którzy brali udział w pierwszym badaniu MOPP. Na początku pisali o samym fakcie przeżycia, później o swych małżeństwach, narodzinach dzieci, i wreszcie: wnuków. Choć zachowuję wszystkie listy, większości tych ludzi nie widziałem od czasu, gdy leczyłem ich w NIH (jako nastolatków lub nieco starszych ludzi).

Zawsze, gdy otrzymuję nowy list czy e-mail, do głowy przychodzą mi dwie myśli. Po pierwsze: że w każdej wojnie są bohaterowie, którzy nie boją się poświęcić wszystkiego dla sprawy. Do tej grupy należą lekarze tacy jak Jay Freireich czy Bernie Fischer, którzy ryzykowali, by ratować ludzkie życie ludzi. Wytrwali i zyskali uznanie, na jakie zasługiwali. Jednakże największymi bohaterami wojny z rakiem są pacjenci. Często dziękują mi, ale tak naprawdę, to my, lekarze, powinniśmy im podziękować.

Drugą myśl rzadko ubieram w słowa. Bo jak mogę mówić tym ludziom, którzy kontaktują się ze mną, by podziękować za życie, że choć pamiętam o nich i cieszą mnie ich słowa, to jednak najmocniej wryły mi się w pamięć wspomnienia tych, których nie ma już pomiędzy nami?

[1] *Blade* (l. poj.) to po angielsku ostrze – przyp. Kurhaus.

[2] Badanie palpacyjne prostaty polega na badaniu gruczołu za pomocą palców rąk, przez odbyt. Nie da się go wykonać samodzielnie, dlatego w przypadku zaobserwowania niepokojących objawów warto odwiedzić specjalistę – przyp. Kurhaus.

[3] Joan Rivers (1933–2014) – słynna amerykańska aktorka, komiczka. Zmarła w tydzień po wykonywanej w warunkach ambulatoryjnych operacji strun głosowych – przyp. Kurhaus.

POSŁOWIE

Pisanie autobiografii jest dobrą okazją do refleksji nad upływającym czasem i przypomnienia sobie ludzi, którzy wywarli pozytywny wpływ na nasze życie, tak prywatne, jak i zawodowe.

W moim przypadku należałoby zacząć od matki, Isabelli DeVita, która, odkąd skończyłem siedem lat, była całkowicie pewna, że powinienem zostać lekarzem, a także od ojca, który zawsze z dumą mnie wspierał. Rzeczywiście, medycyna okazała się trafnym wyborem, choć muszę przyznać, że mama raczej wyobrażała sobie mnie jeżdżącego na wizyty domowe, z czarną lekarską torbą. Niemniej, czułem i czuję wobec rodziców ogromną wdzięczność.

Pomimo determinacji matki, nie poszedłbym na akademię medyczną, gdyby nie pomoc kilku bardzo ważnych dla mnie osób. W szkole średniej trochę narozrabiałem, na szczęście Henry (Hank) Richards, skuteczny, a zarazem pełen uroku osobistego dyrektor Roosevelt High School w Yonkers (Nowy Jork) wziął się za mnie i przywrócił na ścieżkę wiodącą na uniwersytet. W College of William and Mary było podobnie. Tam moją karierę medyczną uratował stanowczy profesor chemii, Alfred Armstrong. Pewnego dnia dopadł mnie na korytarzu i długo kazał mi się tłumaczyć z moich kiepskich ocen. Prowadzone przez niego wykłady z chemii sprawiły, że późniejsze zajęcia laboratoryjne na akademii medycznej okazały się dla mnie bułką z masłem.

W Szkole Medycznej Jerzego Waszyngtona, C. Adrian Hogben, nowo mianowany szef katedry fizjologii, dostrzegł we mnie coś, czego ja sam nie zauważyłem. Umożliwił mi prowadzenie badań w Laboratorium Biologicznym Mt. Desert Island w Bar Harbor (w stanie Maine). Tam Hogben przedstawił mnie Dave’owi Rallowi, który z kolei wprowadził mnie do Narodowego Instytutu Raka. W trakcie mojego stażu na oddziale chorób wewnętrznych w Yale słynny Paul Beeson tchnął we mnie ducha

odwagi podważania dogmatów i wiary w to, co widzę, a nie w to, co mi się mówi.

Jednakże największy wpływ na moją karierę wywarło dwóch mężczyzn, którzy nie bali się działać niekonwencjonalnie – pionierzy onkologii Tom Frei oraz Jay Freireich. Szczególnie wdzięczny jestem Jayowi, który był dla mnie wzorem troskliwego, choć agresywnie zwalczającego choroby lekarza i badacza. To Jay i Tom, czyli „Bracia Bobbsey" – jak ich nazywał mój współpracownik i przyjaciel George Canellos, lubiący nadawać ludziom niecodziennie przydomki – nauczyli mnie i Jacka Moxleya ambitnego, dalekiego od schematyzmu podejścia do pracy, gdy rozpoczynaliśmy badania nad chemioterapią kombinacyjną w leczeniu choroby Hodgkina. Zresztą ten czas spędzony z Jackiem w początkach mojej kariery wspominam bardzo ciepło.

Współpraca z moimi kolegami w wydziale medycznym Instytutu, w czasach gdy byłem jego szefem – z George'em Canellosem, Bruce'em Chabnerem, Philem Scheinem i Bobem Youngiem (eufemistycznie nazywaliśmy samych siebie „gangiem pięciu") – była niezapomnianym i ekscytującym przeżyciem. Jestem wdzięczny im wszystkim. Mam również dług wdzięczności wobec mojego przyjaciela i współpracownika Steve'a Rosenberga, szefa chirurgii w Instytucie, za wsparcie, jakim mnie obdarzył, liczne porady medyczne, których mi udzielał, a także za to, że zachęcał mnie do spisania moich doświadczeń.

Praca nad książką z moją córką, Elizabeth, okazała się jednym z najcenniejszych doświadczeń w mojej karierze. Jeśli w precyzyjny sposób udało mi się opisać różne wydarzenia z mego życia, zawdzięczam to właśnie jej. Bardzo dużo nauczyła mnie na temat pisania.

Bez zachęty i wsparcia ze strony mojej kochającej żony, Mary Kay DeVita, która cierpliwie słuchała i komentowała opisywane zdarzenia i anegdoty, nie napisałbym książki. Nie mówiąc już o tym, że nie przytrafiłoby mi się nigdy tyle dobra, ile doznałem.

Szczególne podziękowania należą się też naszej drogiej przyjaciółce Barbarze, która zgodziła się, byśmy wykorzystali w książce historię jej i Lee.

Ukłony dla mojej asystentki, Andrei Perelli, za wielogodzinne ślęczenie nad manuskryptem, oraz Zii Raven, której zdolności analityczne są niezrównane. Chcę także wyrazić wdzięczność Paulowi Raeburnowi,

którego roztropne rady dotyczące każdego niemal etapu prac nad książką okazały się bezcenne.

Bardzo doceniam wkład Sary Crichton, naszej redaktorki, a także jej asystentki Marshy Sasmor i agenta literackiego Marka Reitera, we wszystkie etapy pracy nad niniejszą książką – od zamysłu do publikacji. Dziękuję za mądre porady.

Vincent DeVita
New Haven, Connecticut